Environnement Canada | Environment Canada

Santé Canada | Health Canada

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

2-Butoxyéthanol

Canada

Données de catalogage avant publication (Canada)

Liste des substances d'intérêt prioritaire : 2-Butoxyéthanol

(Liste des substances d'intérêt prioritaire)
Publ. aussi en anglais sous le titre: *Priority substances list assessment report; 2-Butoxyethanol.*
Publ. en collaboration avec Santé Canada.
En tête du titre : *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*
Comprend des références bibliographiques.
ISBN 0-662-88448-5
N° de cat. En40-215/66F

1. Butoxyéthanol – Toxicologie – Canada.
2. Butoxyéthanol – Aspect de l'environnement – Canada.
3. Environnement – Surveillance – Canada.
I. Canada. Environnement Canada.
II. Canada. Santé Canada.
III. Coll.

TD196.E83P74 363.738'4 C2003-980072-5

De plus amples renseignements peuvent être obtenus du site Web d'Environnement Canada à www.ec.gc.ca ou de l'Infomathèque au 1 800 668-6767.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (Environnement Canada) 2003

Environnement Canada
Santé Canada

Environment Canada
Health Canada

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

2-Butoxyéthanol
Addenda
Août 2003

Canada

ADDENDA

Les rapports d'évaluation sur toutes les substances d'intérêt prioritaire précisent une date butoir pour la prise en considération des données pertinentes, afin de garantir que l'information recensée aux diverses étapes d'examen interne et externe sera évaluée intégralement. Les renseignements soumis après la date butoir sont principalement examinés en fonction de leur utilité à l'étape de la gestion des risques ou de l'établissement de priorités en vue d'autres examens complets, à une date ultérieure.

En ce qui concerne le 2-butoxyéthanol, Santé Canada a le plaisir d'annoncer les résultats d'une autre recherche menée après la date butoir précisée dans l'introduction du rapport d'évaluation. L'examen préliminaire des résultats pertinents de publications plus récentes citées en référence révèle que ceux-ci pourraient avoir une incidence sur certaines zones d'incertitude du rapport, sans toutefois affecter de façon appréciable la valeur probante de la preuve en ce qui a trait au paramètre mesuré (c-à-d. à l'hémolyse). Ces résultats indiquent plutôt qu'il faudrait adopter, dans la détermination d'une concentration admissible pour ce paramètre, un facteur d'ajustement chimique qui reconnaît quantitativement la grande différence entre humains et rongeurs sur le plan de la sensibilité à l'hémolyse consécutive à une exposition au 2-BE (Udden, 2000, 2002).

Semblablement, d'après l'examen préliminaire de résultats plus récents faisant état de modes d'action entraînant d'autres effets, notamment sur le préestomac et le foie d'animaux de laboratoire, il y avait lieu d'accorder peu d'importance à ces paramètres comme fondements d'une conclusion essentielle. (Green *et al.*, 2002; Park *et al.*, 2002a,b; Poet *et al.*, 2003; Siesky *et al.*, 2002).

Ces résultats récents sont examinés en profondeur pour la rédaction d'un texte sur le 2- butoxyéthanol dans les Résumés succincts internationaux pour l'évaluation des risques chimiques par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Les résultats de cette évaluation seront pris en compte à l'étape de la gestion des risques prévue dans la LCPE.

En outre, comme le rapport d'évaluation indiquait une zone d'incertitude, nous avons obtenu après la date butoir d'autres données sur la présence du 2-butoxyéthanol et la concentration de cette substance dans les produits en vente au Canada (ToxEcology, 2003). Ces données indiquent qu'il faudrait élargir considérablement la fourchette des estimations d'exposition et conforte les chiffres prudents du rapport d'évaluation, où les estimations d'exposition à court terme pour un petit nombre de produits sont comparées à la concentration admissible.

Résultats d'études sur le 2-butoxyéthanol recensés après la date butoir

Ghanayem B.I., S.M. Ward, B. Chanas, A. Nyska (2000). Comparison of the acute hematotoxicity of 2-butoxyethanol in male and female F344 rats. Human & Experimental Toxicology, 19: 185-192.

Green T., A. Toghill, R. Lee, R. Moore, J. Foster (2002). The development of forestomach tumours in the mouse following exposure to 2-butoxyethanol by inhalation: studies on the mode of action and relevance to humans. Toxicology, 180: 257-273.

Gualtieri J.F., M.D. DeBoer, C.R. Harris, R. Corley (2003). Repeated ingestion of 2-butoxyethanol: case report and literature review. Journal of Toxicology and Clinical Toxicology, 41(1): 57-62.

Jones K., J. Cocker, L.J. Dodd, I. Fraser (2003). Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. Annals of Occupational Hygiene, 47: 145-150.

McKinney P.E., R.B. Palmer, W. Blackwell, B.E. Benson (2000). Butoxyethanol ingestion with prolonged hyperchloremic metabolic acidosis treated with ethanol therapy. Clinical Toxicology, 38(7): 787-793.

Park J., L.M. Kamendulis, J.E. Klaunig (2002a). Effects of 2-butoxyethanol on hepatic oxidative damage. Toxicology Letters 126: 19-29.

Park J., L.M. Kamendulis, J.E. Klaunig (2002b). Mechanisms of 2-butoxyethanol carcinogenicity: studies on Syrian hamster Embryo (SHE) cell transformation. Toxicological Sciences 68: 43-50.

Poet T.S., J.J. Soelberg, K.K. Weitz, T.J. Mast, R.A. Miller, B.D. Thrall, R.A. Corley (2003). Mode of action and pharmacokinetic studies of 2-butoxyethanol in the mouse with an emphasis on forestomach dosimetry. Toxicological Sciences, 71: 176-189.

Siesky A.M., L.M. Kamendulis, J.E. Klaunig (2002). Hepatic effects of 2-butoxyethanol in rodents. Toxicological Sciences, 70: 252-260.

Singh P., S. Zhao, B.L. Baylock (2001). Topical exposure to 2-butoxyethanol alters immune responses in female BALB/c mice. International Journal of Toxicology, 20: 383-390.

Singh P., B. Morris, S. Zhao, B.L. Baylock (2002). Suppression of the contact hypersensitivity response following topical exposure to 2-butoxyethanol in female BALB/c mice. International Journal of Toxicology, 21: 107-115.

Udden M.M. (2000). Rat erythrocyte morphological changes after gavage dosing with 2-butoxyethanol: a comparison with the *in vitro* effects of butoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. Journal of Applied Toxicology, 20: 381-387.

Udden M.M. (2002). *In vitro* sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. Toxicological Sciences, 69: 258-264.

Autres résultats sur l'utilisation actuelle du 2-butoxyéthanol au Canada

ToxEcology. 2003. 2-Butoxyethanol and 2-Methoxyethanol. Current Use Patterns in Canada, Toxicology Profiles of Alternatives, and Feasibility of Performing an Exposure Assessment Study. Rédigé pour Santé Canada par ToxEcology – Environmental Consulting Ltd., Vancouver, C.-B. Canada.

On peut obtenir un exemplaire du présent Rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. Saint-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou en communiquant par courriel :

PSL.LSIP@ec.gc.ca

addenda

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction des substances existantes
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou à la

Division des substances existantes
Centre de l'hygiène du milieu
Santé Canada
Pré Tunney
Indice 0801C2
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

103-07081/

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

2-Butoxyéthanol

Environnement Canada
Santé Canada

Août 2002

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 1

1.0 INTRODUCTION 3

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 7

2.1 **Identité et propriétés physico-chimiques** 7

2.2 **Caractérisation de la pénétration du 2-butoxyéthanol dans l'environnement** 7

2.2.1 Production, importation et utilisations 7

2.2.2 Sources et rejets 8

2.2.2.1 Sources naturelles 8

2.2.2.2 Sources anthropiques 8

2.3 **Caractérisation de l'exposition** 8

2.3.1 Devenir dans l'environnement 8

2.3.1.1 Air 8

2.3.1.2 Eau 8

2.3.1.3 Sols 9

2.3.1.4 Biote 9

2.3.1.5 Distribution dans l'environnement 9

2.3.2 Concentrations dans l'environnement 9

2.3.2.1 Étude de l'exposition dans plusieurs milieux 9

2.3.2.2 Air ambiant 10

2.3.2.3 Air intérieur 10

2.3.2.4 Eaux de surface 11

2.3.2.5 Eaux souterraines 11

2.3.2.6 Eau potable 11

2.3.2.7 Sols 11

2.3.2.8 Aliments 11

2.3.2.9 Produits de consommation 12

2.3.2.10 Modélisation de la fugacité 12

2.4 **Caractérisation des effets** 13

2.4.1 Écotoxicologie 13

2.4.1.1 Organismes terrestres 13

2.4.1.2 Organismes aquatiques 13

2.4.2 Effets atmosphériques non biotiques 13

2.4.3 Animaux de laboratoire et essais in vitro 14

2.4.3.1 Cinétique et métabolisme 14

2.4.3.2 Toxicité aiguë 14

2.4.3.3 Toxicité à court terme 15

2.4.3.4 Toxicité subchronique 16
2.4.3.4.1 Ingestion 16
2.4.3.4.2 Inhalation 17
2.4.3.4.3 Applications cutanées 18
2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité 18
2.4.3.6 Génotoxicité 20
2.4.3.7 Toxicité pour le développement et la reproduction 20
2.4.3.8 Immunotoxicité 21
2.4.3.9 Neurotoxicité 21
2.4.3.10 Études de l'hémolyse *in vitro* 21
2.4.3.11 Mode d'action des effets hématologiques 22
2.4.4 Humains 24

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 25

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement 25
3.1.1 Paramètres de l'évaluation 25
3.1.2 Évaluation du risque pour l'environnement 25
3.1.2.1 Organismes terrestres 25
3.1.2.1.1 Faune 25
3.1.2.1.2 Organismes du sol 26
3.1.2.2 Organismes aquatiques 26
3.1.2.3 Discussion de l'incertitude 27

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie 28

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine 28
3.3.1 Estimation de l'exposition possible chez les humains 28
3.3.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine 32
3.3.2.1 Effets hématologiques 32
3.3.2.2 Autres effets non néoplasiques 34
3.3.2.3 Cancérogénicité et génotoxicité 34
3.3.3 Analyses de la relation entre l'exposition et la réponse 35
3.3.3.1 Effets hématologiques 36
3.3.3.2 Autres effets (non hématologiques) 45
3.3.4 Caractérisation du risque 48
3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine 49

3.4 Conclusions 51

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre) 52

4.0 BIBLIOGRAPHIE 53

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES 63

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 Effets de la concentration et du temps sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang de rat mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989).....23

TABLEAU 2 Effets de la concentration, du temps écoulé et du sexe sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang humain mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989).....23

TABLEAU 3 Dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population.....29

TABLEAU 4 Estimations de l'exposition au 2-butoxyéthanol par inhalation et par voie cutanée due à l'utilisation de produits d'entretien ménager.....31

TABLEAU 5 CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les souris.....42

TABLEAU 6 CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les rats.....43

TABLEAU 7 CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des autres paramètres non hématologiques.....47

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets hématologiques chez les souris et les rats.....38

FIGURE 2 Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets non hématologiques chez les souris et les rats.....46

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

ABA	acide 2-butoxyacétique
ACFPC	Association canadienne des fabricants de produits chimiques
ASC	aire sous la courbe
CA	concentration admissible
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CD_5	concentration dangereuse pour 5 % de l'espèce expérimentale
CFC	chlorofluorocarbone, chlorofluorocarbure, chlorofluoroalcane
CL_{50}	concentration létale médiane
CMENO	concentration minimale avec effet nocif observé
CMEO	concentration minimale avec effet observé
COV	composé organique volatil
CR	concentration de référence
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale médiane
K_{oc}	coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau
K_{ow}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
l.i.c.	limite inférieure de confiance
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999*
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NTP	*National Toxicology Program*
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PISC	Programme international sur la sécurité des substances chimiques
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
SNC	système nerveux central
VCT	valeur critique de toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

SYNOPSIS

Le 2-butoxyéthanol n'est pas fabriqué industriellement au Canada. Il est importé aussi pour le faire entrer dans la composition d'autres préparations, produits de consommation et articles manufacturés ainsi que pour s'en servir comme adjuvant. La plupart des rejets signalés dans l'environnement se font vers l'atmosphère, hormis quelques rejets dans l'eau.

Dans l'atmosphère, le 2-butoxyéthanol réagit avec les radicaux hydroxyles. Sa demi-vie va alors de quelques heures à environ une journée. On s'attend à ce que la plus grande partie du composé demeure en suspension dans l'air, avec quelques transferts vers l'eau et vers le sol. Dans l'eau et le sol, sa biodégradation lui confère une demi-vie estimée de 1 à 4 semaines. Son K_{oe} étant peu élevé, on ne s'attend pas à une bioaccumulation importante. On manque cependant de renseignements sur ses concentrations dans l'environnement, au Canada comme ailleurs.

On a relevé des données sur la toxicité pour les organismes aquatiques, notamment des microorganismes, des invertébrés et des poissons. L'espèce la plus sensible à l'exposition aiguë est la crevette *Palaemonetes pugio*.

Faute de données suffisantes de surveillance de l'environnement, un modèle a servi à estimer l'exposition dans d'autres milieux que l'air. Les concentrations estimées de 2-butoxyéthanol dans l'environnement sont de quelques ordres de grandeur en deçà des seuils des effets nocifs établis pour les organismes sensibles.

Le 2-butoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et ne contribue pas de façon significative aux changements climatiques ou à la formation d'ozone troposphérique.

D'après les données limitées qu'on a relevées, l'inhalation de 2-butoxyéthanol est une voie importante d'exposition, et l'exposition occasionnée par l'utilisation de produits de consommation qui en contiennent serait considérable. On ne possède pas de données sur l'apport de la nourriture à l'exposition totale au 2-butoxyéthanol.

Les expériences sur les animaux révèlent que les principaux effets critiques de l'exposition au 2-butoxyéthanol sont des altérations hémolytiques. À partir de concentrations de référence, on a calculé les concentrations admissibles pour ces effets et pour les lésions du préestomac de la souris. Le mode d'action est trop peu connu pour qu'on en écarte la pertinence pour l'être humain. La concentration admissible est la quantité à laquelle on croit qu'une personne puisse être exposée quotidiennement, sa vie durant, sans subir d'effets nocifs.

Les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air ambiant au Canada sont inférieures aux concentrations admissibles que l'on estime avoir un effet sur le sang ou le préestomac. Cependant l'utilisation de produits qui en contiennent pourrait occasionner une exposition dépassant les concentrations admissibles, selon le peu de données sur les émissions des produits actuellement disponibles au Canada.

Compte tenu des données disponibles, on conclut que le 2-butoxyéthanol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique ni de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie. Cependant, le 2-butoxyéthanol est susceptible de pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature

à constituer un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada. En conséquence, il est considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999).

L'obtention de renseignements supplémentaires sur les intervalles et la distribution des concentrations de 2-butoxyéthanol dans les produits de consommation vendus au Canada et les émissions du composé est considérée comme une priorité évidente en vue de la gestion du risque.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont « toxiques » au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :
>
> *a)* avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
>
> *b)* mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
>
> *c)* constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation du 2-butoxyéthanol (ainsi que du 2-méthoxyéthanol et du 2-éthoxyéthanol) fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième Liste des substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> Les sources potentielles d'exposition à ces composés comprennent les rejets de diverses utilisations par l'industrie et le grand public. Ces composés sont largement employés comme solvants dans les peintures et les enduits protecteurs, dans les encres d'imprimerie, dans les solvants et les nettoyants industriels, dans la production de plastifiants, comme dégivrants dans les carburants et les liquides de freins d'automobiles et dans la fabrication des produits électroniques. Les effets de l'exposition comprennent des troubles du système nerveux central, du système sanguin, des reins et du foie chez les humains et les animaux. Il importe d'évaluer la présence de ces substances dans l'environnement canadien, l'exposition à celles-ci et les risques qu'elles présentent pour la santé.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

> Publications sur la protection de l'environnement
> Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
> Environnement Canada
> Ottawa (Ontario)
> K1A 0H3

Une version électronique (format pdf) peut être demandée par courriel au PSL.LSIP@ec.gc.ca. Il est à noter que la démarche ici décrite a été modifiée de façon à tenir compte des récents progrès réalisés en ce qui concerne les méthodes d'évaluation du risque et qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication du Programme de la sécurité des milieux (auparavant la Direction de l'hygiène du milieu) intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* — L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès de la :

Division des substances existantes
Santé Canada
Centre de l'hygiène du milieu
Pré Tunney
Indice 0801C2
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par le site Web des publications du Programme de la sécurité des milieux (auparavant la Direction de l'hygiène du milieu) (www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pesip.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health – Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances existantes (www.hc-sc.gc.ca/exsd-dse) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche utilisées pour rassembler les données servant à évaluer la pénétration, le devenir et l'exposition, les effets sur l'environnement (avant octobre 1999) ainsi que l'exposition humaine et les effets sur la santé (avant octobre 1999) sont présentées dans l'annexe A. On a consulté, au besoin, les rapports de synthèse. Cependant chaque étude originale servant à déterminer le caractère toxique du 2-butoxyéthanol au sens de la LCPE de 1999 a été évaluée de façon critique par des chercheurs d'Environnement Canada (pour la pénétration, l'exposition du milieu et les effets) et de Santé Canada (pour l'exposition humaine et les effets sur la santé).

Les sections du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) qui concernent l'évaluation environnementale du 2-butoxyéthanol ont été rédigées ou révisées par les membres du Groupe-ressource environnemental établi par Environnement Canada pour étayer l'évaluation environnementale :

D. Boersma, Environnement Canada
R. Breton, Environnement Canada
P. Cureton, Environnement Canada
N. Davidson, Environnement Canada
R. Desjardins, Environnement Canada
L. Hamel, *Union Carbide Canada Inc.*
B. Lee, Environnement Canada
S. Lewis, American Chemistry Council
B. Sebastien, Environnement Canada
K. Taylor, Environnement Canada
(responsable de l'évaluation environnementale)

Les sections du rapport d'évaluation pertinent à l'évaluation environnementale et la documentation complémentaire de l'évaluation environnementale ont aussi été révisées par C. Staples (*Assessment Technologies Inc.*).

Un résumé des données appropriées à l'évaluation du risque pour la santé d'une exposition au 2-butoxyéthanol a été préparé en 1996 par *BIBRA Toxicology International*. Des rapports récents ont aussi fourni des données, notamment ceux qui ont été préparés par le PISC (1998) et l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR, 1998). Des données additionnelles plus récentes ont été relevées dans les banques de données en ligne énumérées à l'annexe A.

Les sections du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire portant sur la santé humaine ont été préparées par les fonctionnaires suivants de Santé Canada :

K. Hughes
M.E. Meek
D. Moir
L. Turner
M. Walker

H. Atkins (Hôpital d'Ottawa, campus général) a été consulté sur la signification biologique des effets hématologiques. A. Renwick (Université de Southampton) a prodigué des conseils sur l'adéquation des données dans l'éventualité du remplacement des termes implicites des coefficients d'incertitude. On s'est également inspiré, à cet égard, de l'atelier du PICS sur l'incertitude et la variabilité dans l'évaluation du risque, tenu à Berlin, en Allemagne, du 9 au 11 mai 2000.

Les commentaires sur l'absence de lacunes, dans les sections de la documentation complémentaire sur les effets sur la santé proviennent d'un compte rendu écrit de membres du groupe des éthers d'éthylèneglycol de l'ACC, notamment :

R. Boatman, Eastman Kodak (pour Eastman Chemical)
R. Gingell, Shell Chemical
S. Lewis, American Chemistry Council
A. Schumann, Dow Chemical
T. Tyler, Union Carbide Corporation

Les commentaires sur la justesse des données, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions sur la caractérisation du risque proviennent d'un rapport rédigé par BIBRA International et H. Atkins (Hôpital d'Ottawa, campus général).

La justesse des données, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions sur la caractérisation du risque ainsi que les analyses du rapport entre l'exposition et la réponse ont été discutées dans un examen rédigé sur la version finale du rapport d'évaluation, par :

H. Clewell, K.S. Crump Group, Inc., ICF Kaiser International, Inc.
J. Delic, U.K. Health and Safety Executive
J. Gift, National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency
J. Roycoft, National Institute for Environmental Health Sciences

Les sections du Rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la Gestion des risques de la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs (Santé Canada).

L'ensemble du Rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Une ébauche du rapport d'évaluation a été mis à la disposition du public pour une période d'examen de 60 jours (du 19 août au 18 octobre, 2000) [Environnement Canada et Santé Canada, 2000]. Après l'étude des commentaires reçus, on a révisé le rapport d'évaluation en conséquence. Un résumé des commentaires du public et de leurs réponses est disponible sur Internet à l'adresse : www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/pesip/final/main.cfm. Les sections du Rapport d'évaluation révisé ayant trait à l'exposition humaine ont été examinées dans un rapport rédigé par V.C. Armstrong (consultant), J. Buccini (consultant) et J. Schaum (de l'U.S. Environmental Protection Agency).

Le texte du rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent Rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. Saint-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou en communiquant par courriel :

PSL.LSIP@ec.gc.ca

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction des substances existantes
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou à la

Division des substances existantes
Centre de l'hygiène du milieu
Santé Canada
Pré Tunney
Indice 0801C2
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques[1]

Le 2-butoxyéthanol (formule brute $C_6H_{14}O_2$; formule semi-développée $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$; p. m. 118,2; n° CAS 111-76-2) est un liquide incolore, d'une solubilité dans l'eau de 63 500 mg/L à 25 °C. Son log K_{oe} est de 0,84; sa tension de vapeur, de 296 Pa à 25 °C; sa constante (calculée) de la loi d'Henry, de 0,551 Pa·m³/mole (ASTER, 1996). Dans l'air, 1 ppm = 4,83 mg/m³.

Synonymes : 2-butoxy-1-éthanol, monobutyléther d'éthylèneglycol; butylglycol; butyl cellosolve.

2.2 Caractérisation de la pénétration du 2-butoxyéthanol dans l'environnement

2.2.1 Production, importation et utilisations

Selon les renseignements déclarés à Environnement Canada par 188 entreprises dans le cadre d'une enquête effectuée en vertu de l'article 16 de la LCPE de 1988, (*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*), le 2-butoxyéthanol n'a pas été produit au Canada en 1995 et 1996. Les importations canadiennes s'élevaient à 6,0 kt en 1995 et à 6,5 kt en 1996. Les exportations totalisaient 35,9 t en 1995 et 34,3 t en 1996 (Environnement Canada, 1997b).

Le 2-butoxyéthanol a été utilisé dans les peintures, les enduits, les encres, les produits nettoyants, les produits à polir, les liquides à freins et les carburéacteurs, et il a été largement utilisé en tant que solvant, intermédiaire chimique et coupleur de solvant dans des mélanges et des préparations à base d'eau (Stemmler *et al.*, 1997). On l'a utilisé comme solvant dans les revêtements de surface (laques en bombe aérosol, laques à séchage rapide, peintures laquées, vernis et peintures au latex) et dans les dissolvants à vernis, comme agent de couplage dans les produits nettoyants pour le métal et pour la maison, et en tant que constituant des herbicides et des fluides hydrauliques de freins (U.S. Department of Health and Human Services, 1990). Il a aussi servi à la dispersion des brouillards glacés (U.S. EPA, 1979).

Selon une enquête effectuée auprès de 188 entreprises en vertu de l'article 16 de la LCPE, 5,7 kt de 2-butoxyéthanol ont été utilisées en 1995 et 6,1 kt en 1996, surtout comme ingrédient dans les préparations de produits chimiques, dans les produits de consommation ou les articles manufacturés, ou comme adjuvant dans la transformation de produits chimiques (Environnement Canada, 1997b).

Le 2-butoxyéthanol se trouve dans près de 73 pesticides enregistrés au Canada, mais dans aucun destiné à être utilisé sur des produits alimentaires. Il est utilisé dans des insecticides domestiques, des aérosols pour animaux de compagnie, des répulsifs pour ours ou chiens, ainsi que dans des pesticides de nettoyage ou de désinfection et pour lutter contre les plantes aquatiques nuisibles (Santé Canada, 1998b).

[1] Voir la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) pour une énumération plus complète des intervalles des valeurs signalées et des critères de sélection des propriétés physico-chimiques.

2.2.2 Sources et rejets

2.2.2.1 Sources naturelles

Rien n'indique que le 2-butoxyéthanol existe à l'état naturel. Aucune réaction connue n'entraîne sa synthèse *in situ* ou celle d'autres éthers glycoliques dans l'atmosphère (Rogozen *et al.*, 1987).

2.2.2.2 Sources anthropiques

Aucun renseignement sur le 2-butoxyéthanol n'était disponible dans l'Inventaire national des rejets de polluants, ce composé n'y ayant été ajouté qu'en 1999.

Selon les données recueillies dans l'enquête effectuée aux termes de l'article 16 de la LCPE, 319 t de 2-butoxyéthanol ont été rejetées dans l'atmosphère au Canada en 1996, 63 t en tant que déchets, 6,5 t dans les décharges et 2 t dans l'eau. (Environnement Canada, 1997b).

L'Association canadienne des fabricants de produits chimiques (1997) a déclaré des émissions de 1,0, 3,0, 2,0 et 1,0 t de 2-butoxyéthanol pour ses membres en 1992, 1993, 1994 et 1995 respectivement, toutes dans l'atmosphère. Les émissions déclarées totalisaient 1,0 t en 1996, 2,0 t en 1997 et 1,0 t en 1998 (Association canadienne des fabricants de produits chimiques, 1999a,b).

En Allemagne, dans les émissions d'un incinérateur de déchets urbains, on a dosé 0,23 µg de 2-butoxyéthanol/m^3 (Jay et Stieglitz, 1995).

Les lixiviats des décharges municipales et des décharges de déchets dangereux peuvent libérer du 2-butoxyéthanol dans la nappe d'eau souterraine (Brown et Donnelly, 1988; Howard, 1993). Les concentrations de 2-butoxyéthanol dans des échantillons d'eau prélevés dans une décharge municipale et une décharge industrielle aux États-Unis variaient de < 0,4 à 84 mg/L (Beihoffer et Ferguson, 1994).

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

Dans l'air, le 2-butoxyéthanol devrait se trouver presque entièrement en phase vapeur : il devrait donc réagir en proportion importante avec les radicaux hydroxyles d'origine photochimique. Tuazon *et al.* (1998) signalent que cette réaction a donné, en présence d'oxyde nitrique, les formiates de *n*-butyle, de 2-hydroxyéthyle et de 3-hydroxybutyle, du propanal, un nitrate organique et au moins une molécule hydroxycarbonylée. Stemmler *et al.* (1997) ont irradié des mélanges synthétiques d'air contenant du 2-butoxyéthanol, du nitrite de méthyle et de l'oxyde nitrique, dans un réacteur (sac de Téflon), à température ambiante. Les principaux produits de l'oxydation ont été les formiates de butyle et de 3-hydroxybutyle, le monoformiate d'éthylèneglycol, le butoxyéthanal et le propanal; les produits mineurs ont été le 2-propyl-1,3-dioxolane, le monobutyrate d'éthylèneglycol, le formiate de 2-hydroxybutyle, l'éthanal, le nitrate de propyle et le butanal. Le 2-butoxyéthanol peut disparaître de l'air par précipitation et dilution dans les nuages; cependant, sa courte durée de séjour dans l'air porte à croire que le dépôt humide est peu important (Howard, 1993). Howard *et al.* (1991) ont estimé la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans l'air à 3,28–32,8 heures, du fait de sa photo-oxydation.

2.3.1.2 Eau

D'après Howard *et al.* (1991), la demi-vie de biodégradation sans acclimatation du 2-butoxyéthanol dans l'eau en milieu aérobie serait de 1 à 4 semaines. En raison de la faible valeur du log K_{oe} et de la constante de la loi d'Henry de ce composé, il est probable que son absorption sur les particules et sa volatilisation à partir de l'eau de surface n'influent pas pour la peine sur son devenir (SIDS, 1996).

À cause de son faible K_{oe} (67; Lyman *et al.*, 1990), le 2-butoxyéthanol devrait être extrêmement mobile dans le sol en cas de rejet et pourrait se retrouver dans les eaux souterraines (SIDS, 1996). Howard *et al.* (1991) ont établi sa demi-vie dans l'eau souterraine à 2-8 semaines, du fait de sa biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.3 Sols

Howard *et al.* (1991) estiment que la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans le sol devrait être de 1 à 4 semaines, d'après sa biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.4 Biote

Le coefficient de bioconcentration du 2-butoxyéthanol a été estimé à 2,5 (SRC, 1988). On ne s'attend donc pas à une bioaccumulation importante du composé chez les organismes aquatiques.

2.3.1.5 Distribution dans l'environnement

On a estimé les proportions dans lesquelles se répartit le 2-butoxyéthanol après son rejet dans l'air, l'eau ou le sol, à l'aide d'un modèle de fugacité de niveau III. Les valeurs initiales des paramètres étaient les suivantes : poids moléculaire, 118 g/mole; tension de vapeur, 296 Pa; solubilité dans l'eau, 63 500 mg/L; log K_{oe}, 0,84; constante de la loi d'Henry, 0,551 Pa·m³/mole; demi-vie[2] dans l'air, 17 h; demi-vie dans l'eau, 550 h; demi-vie dans le sol, 550 h; et demi-vie dans les sédiments, 1 700 h. La modélisation était fondée sur un débit d'émission de 1 000 kg/h, qui, cependant, ne modifie en rien la distribution estimée en pourcentage. Si le 2-butoxyéthanol était rejeté dans l'air, le critère d'équilibre du modèle prévoit qu'il se retrouverait à environ 66 % dans l'air, à près de 20 % dans l'eau et à 14 % dans le sol. S'il était dans l'eau, il y resterait à plus de 99 %. Enfin, libéré dans le sol, il y subsisterait à environ 75 %, et près de 25 % se retrouverait dans l'eau.

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

Peu de données sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'environnement ont été relevées pour le Canada ou pour ailleurs. Une étude a été effectuée afin de déterminer les concentrations de 2-butoxyéthanol dans divers milieux auxquels les humains sont exposés au Canada, notamment l'eau potable, l'air intérieur et l'air extérieur (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On y reviendra à la section 2.3.2.1. Les paragraphes qui suivent fournissent d'autres précisions sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans divers milieux.

2.3.2.1 Étude de l'exposition dans plusieurs milieux

Le 2-butoxyéthanol faisait partie des composés organiques volatils (COV) visés par la deuxième étape d'une étude de l'exposition dans plusieurs milieux commanditée par Santé Canada et réalisée en 1997 (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). Toutefois, des compromis analytiques ayant pour but de mesurer simultanément de faibles concentrations d'un grand nombre de différents COV dans divers types d'échantillons ont amoindri la qualité des données obtenues pour le 2-butoxyéthanol. Par conséquent, le degré de confiance dans les résultats de cette étude est faible, en raison des carences méthodologiques exposées à la section 3.3.5.

---

[2] Pour chaque milieu de l'environnement, DMER et AEL (1996) classent la demi-vie de la substance dans l'intervalle approprié d'une série d'intervalles (<10 h, 10–30 h, 30–100 h, etc.), compte tenu des données disponibles sur sa persistance. La moyenne géométrique des bornes de cet intervalle sert de paramètre d'entrée dans le modèle de fugacité. Par exemple, la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans l'air est estimée entre 10 et 30 h. La moyenne géométrique de cet intervalle, 17 h, entre comme paramètre dans le modèle. Pour la persistance, on sélectionne des valeurs prudentes, c'est-à-dire des demi-vies prolongées plutôt qu'écourtées, pour s'assurer de ne pas sous-estimer la persistance.

L'exposition aux COV visés a été mesurée chez 50 participants provenant de trois régions géographiques différentes du Canada. On a choisi au hasard 35 personnes de la région métropolitaine de Toronto en Ontario, 6 de la circonscription de Queens en Nouvelle-Écosse et 9 d'Edmonton en Alberta. Pendant une seule période de 24 heures, on a prélevé des échantillons d'eau potable, de boissons et d'air intérieur, extérieur et individuel auxquels chaque participant était exposé. On n'a pas dosé le 2-butoxyéthanol dans des échantillons de nourriture (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998).

Dans le cas des échantillons d'air prélevés pendant 24 heures au moyen de dispositifs d'échantillonnage passifs, la limite de détection du 2-butoxyéthanol était de 0,84 µg/m³. Même si la confiance dans les mesures individuelles est faible en raison des valeurs élevées et variables obtenues pour les témoins et de la faible récupération de l'extrait, les moyennes arithmétiques des concentrations[3] de 2-butoxyéthanol étaient respectivement de 8,4, 27,5 et 31 µg/m³ dans les échantillons d'air extérieur, intérieur et individuel, et les concentrations maximales, de 243, 438 et 275 µg/m³. Bien que la confiance dans les mesures individuelles soit faible, la qualité des données est suffisante pour confirmer que les concentrations dans l'air intérieur (moyenne arithmétique de 27,5 µg/m³) sont plus élevées que celles dans l'air ambiant (8,4 µg/m³).

On a décelé le 2-butoxyéthanol dans 68 % des 50 échantillons d'eau potable (la limite de détection était de 0,02 µg/L). Les concentrations variaient de l'indécelable à 0,94 µg/L (moyenne de 0,21 µg/L). Des échantillons répétés des boissons consommées ont été prélevés et réunis pour former un seul échantillon composite de boissons pour chaque participant à l'étude. Le composé a été décelé dans 56 % des 50 échantillons de boissons (limite de détection 6,80 µg/L). Les concentrations mesurées allaient jusqu'à 73,8 µg/L (moyenne : 6,46 µg/L). Comme seulement des échantillons composites ont été analysés, il n'existe pas de données sur les types de boissons qui contenaient du 2-butoxyéthanol en concentration décelable.

2.3.2.2 Air ambiant

Dans l'Étude de la qualité de l'air de Windsor, on a dosé le 2-butoxyéthanol dans 24 échantillons d'air ambiant prélevés aux abords d'un fabricant automobile et dans 7 échantillons du centre-ville de Windsor. On n'a décelé le composé dans aucun des échantillons du centre-ville (limite de détection : 3,3 µg/m³). Des 24 échantillons de l'usine automobile, 16 (67 %) renfermaient plus que la limite de détection (qui variait de 0,65 à 1,3 µg/m³) de 2-butoxyéthanol; la concentration moyenne était de 2,3 µg/m³ (lorsque le 2-butoxyéthanol était indécelable, on a fixé arbitrairement sa concentration dans l'échantillon à la moitié de la limite de détection) et la concentration maximale atteignait 7,3 µg/m³. D'après les auteurs, les peintures et les laques, dont le 2-butoxyéthanol est un solvant, constituaient la source probable de sa présence sous le vent de l'usine (MEEO, 1994).

Des concentrations semblables dans l'air extérieur d'autres pays ont été signalées. Dans des échantillons d'air ambiant prélevés à l'étranger entre 1990 et 1993, les concentrations de 2-butoxyéthanol variaient de l'indécelable à 21 milliardièmes (101 µg/m³) [Ciccioli *et al.*, 1993, 1996; Daisey *et al.*, 1994; Brinke, 1995; Shields *et al.*, 1996]. On a aussi pu en déceler de 1,3 à 15 µg/m³ dans l'air de la baie de Terra Nova, en Antarctique (Ciccioli *et al.*, 1996).

2.3.2.3 Air intérieur

Les données disponibles sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur des

[3] Dans tous les échantillons d'air extérieur, d'air intérieur, d'air individuel, d'eau potable et de boissons où l'on n'a pas décelé de 2-butoxyéthanol, on en a arbitrairement fixé la concentration à la moitié de la limite de détection, pour le calcul de la concentration moyenne.

habitations, autres que celles de l'étude de plusieurs milieux présentées à la section 2.3.2.1, se limitent à la détection de ce composé à une concentration de 8 µg/m³ dans un des six échantillons prélevés pendant des périodes de 4 à 7 jours en 1983 et 1984 dans des maisons du nord de l'Italie (De Bortoli *et al.*, 1986). Dans les cinq autres échantillons, les concentrations étaient inférieures à la limite de détection, qui n'a pas été précisée.

Dans des échantillons d'air intérieur (trois par emplacement) prélevés en mars et avril 1991 dans 70 édifices à bureaux de 25 États américains et du district de Columbia, les concentrations de 2-butoxyéthanol ont atteint 33 µg/m³ (Shields *et al.*, 1996). La limite de détection de cette substance n'a pas été précisée, mais une limite générale de 0,5 µg/m³ a été signalée pour les COV. Pour les échantillons dont la concentration de 2-butoxyéthanol était inférieure à la limite de détection, la moyenne géométrique calculée en se fondant sur la moitié de la valeur présumée de cette limite générale de détection (0,25 µg/m³) a été utilisée pour trois catégories d'édifices. Le 2-butoxyéthanol a été décelé dans 24 % des échantillons provenant de 50 bureaux de télécommunications, à des concentrations pouvant atteindre 33 µg/m³; la moyenne géométrique était de 0,1 µg/m³. Il a aussi été décelé dans 44 % des échantillons provenant de neuf centres de données à des concentrations pouvant aller jusqu'à 16 µg/m³ (moyenne géométrique de 0,2 µg/m³) et dans 73 % des échantillons provenant de 11 bureaux administratifs à des concentrations pouvant atteindre 32 µg/m³ (moyenne géométrique de 1,0 µg/m³) (Shields *et al.*, 1996). Par contre, ce composé n'a pas été décelé dans 70 échantillons d'air extérieur prélevés dans le voisinage immédiat de ces édifices à bureaux.

De juin à septembre 1990, des échantillons d'air intérieur ont été prélevés dans 12 édifices à bureaux de la région de la baie de San Francisco, dans le nord de la Californie. Les concentrations de 2-butoxyéthanol allaient de l'indécelable (la limite de détection était de 0,4 ppb, ou 1,9 µg/m³) à 27 ppb (130 µg/m³). La moyenne arithmétique des concentrations n'a pas été mentionnée. La moyenne géométrique des concentrations dans l'air intérieur était de 1,6 ppb (7,7 µg/m³), comparativement à 0,39 ppb (1,9 µg/m³) pour l'air à l'extérieur de ces édifices (Daisey *et al.*, 1994; Brinke, 1995). Toutefois, le nombre d'échantillons prélevés à chaque endroit, la fréquence de la détection dans l'air intérieur et les principales modalités des méthodes d'échantillonnage et d'analyse n'ont pas été mentionnés.

2.3.2.4 Eaux de surface

Des échantillons d'eau prélevés d'une rivière polluée au Japon, en 1980, contenaient de 1,31 à 5,68 mg/L de 2-butoxyéthanol (Yasuhara *et al.*, 1981).

2.3.2.5 Eaux souterraines

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les eaux souterraines, ni au Canada ni ailleurs.

2.3.2.6 Eau potable

Dans 29 échantillons d'eau potable prélevés entre 1989 et 1995 dans quatre localités de l'Ontario, le 2-butoxyéthanol a excédé la limite de détection (non précisée) dans un seul échantillon par localité (c'est-à-dire dans 9 à 17 % des échantillons de chaque localité). La concentration maximale (5,0 µg/L) a été dosée dans un échantillon de Port Dover (MEEO, 1996).

2.3.2.7 Sols

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les sols du Canada ou d'ailleurs.

2.3.2.8 Aliments

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les aliments; toutefois, on l'a décelé, sans le

quantifier, dans du papier et du carton servant au conditionnement des aliments au Royaume-Uni (Castle *et al.*, 1997).

2.3.2.9 Produits de consommation

Le 2-butoxyéthanol est utilisé en tant que solvant dans divers produits de consommation tels que les peintures, les diluants à peinture et les produits de nettoyage. Au Canada, aucune réglementation ne limite les concentrations d'éthers glycoliques, y compris le 2-butoxyéthanol, dans les produits de consommation (Santé Canada, 1998a). Les fiches signalétiques sur la sécurité des produits indiquent que le taux de 2-butoxyéthanol peut atteindre 5 % dans les peintures au latex et près de 30 % dans les diluants à peinture (General Paint Ltd., 1997). Parmi les cosmétiques présentement enregistrés pour être vendus au Canada, le 2-butoxyéthanol est un constituant enregistré de 63 produits, dont des teintures pour cheveux, des produits de manucure (vernis à ongles et leurs dissolvants) et des nettoyants pour la peau. La plupart de ces produits contenaient de 3 à 10 % de ce composé, un nettoyant, de 1 à 3 %, et deux vernis à ongles, 0,1 % ou moins (Système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada, 2001). [La *Loi sur les aliments et drogues* exige des fabricants et des importateurs de nouveaux produits cosmétiques qu'ils en notifient la composition à Santé Canada.] Soixante-treize pesticides enregistrés au Canada contiennent du 2-butoxyéthanol (voir la section 2.2.1).

On a signalé jusqu'à 20 % de 2-butoxyéthanol dans divers produits de nettoyage utilisés aux États-Unis (dégraissants, produits à polir et lave-glace [Flick, 1986, 1989]). En Allemagne, selon une autre étude, des peintures dites « peu polluantes » en contenaient jusqu'à 6 % (Plehn, 1990). Les nettoyeurs à vitre de type industriel utilisés en France peuvent en contenir entre 0,9 et 21,2 % (Vincent *et al.*, 1993). En Australie, 434 produits de nettoyage contenaient en 1994 du 2-butoxyéthanol dans une proportion variant entre < 1 et 94 % (deux tiers en contenaient moins de 10 %); bon nombre d'entre eux étaient destinés à une utilisation industrielle ou sous une forme diluée (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 1996).

En Ontario récemment, Santé Canada a enquêté sur les émissions de 2-butoxyéthanol de 13 produits de consommation achetés dans la région d'Ottawa (Cao, 1999; Zhu *et al.*, 2001). Les produits sélectionnés étaient ceux qu'on croyait susceptibles de contenir du composé, d'après d'autres données présentées ici. On a décelé le composé dans les émissions de sept produits, notamment des nettoyants, du dissolvant à vernis à ongles et de la teinture à cheveux, à des débits pouvant atteindre 938 $mg/m^2 \cdot h$. L'analyse de ces produits a révélé que les nettoyants contenaient de 0,5 à 3,7 % de la substance, tandis que le dissolvant à vernis à ongles et la teinture à cheveux en contenaient respectivement 3,8 et 25 %.

2.3.2.10 Modélisation de la fugacité

C'est au moyen du modèle ChemCAN, version 0.95, qu'on a estimé les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'environnement. Ce modèle régional de fugacité de niveau III a été mis au point pour évaluer le devenir des produits chimiques dans l'environnement canadien (ChemCAN4,1996). Il calcule la répartition des produits chimiques dans divers milieux, les vitesses de transport et de transformation ainsi que les concentrations moyennes dans chacune des 24 régions ou écozones du Canada. D'après une enquête menée en vertu de l'article 16 de la LCPE, le rejet le plus important de 2-butoxyéthanol signalé dernièrement au Canada a été de 319 t, libérées d'usines de la Colombie Britannique, de l'Ontario et du Québec en 1996, (Environnement Canada, 1997b). Afin d'en arriver à une estimation prudente des concentrations dans l'environnement, la modélisation se fondait sur l'hypothèse selon laquelle tout le 2-butoxyéthanol avait été rejeté dans le sud de l'Ontario. La région de la « plaine à forêts mixtes de l'Ontario » a donc été retenue comme base géographique de la modélisation. Le débit d'entrée a été fixé à 36,4 kg de 2-butoxyéthanol à l'heure, entièrement dans l'atmosphère. Les paramètres chimiques d'entrée étaient les suivants : poids moléculaire,

118 g/mole; tension de vapeur, 296 Pa; solubilité dans l'eau, 63 500 mg/L; log K_{oe}, 0,84; constante de la loi d'Henry, 0,551 Pa·m³/mole; demi-vie dans l'air, 17 h; demi-vie dans l'eau, 550 h; demi-vie dans le sol, 550 h; et demi-vie dans les sédiments, 1 700 h. Les paramètres de l'écozone (plaine à forêts mixtes de l'Ontario) étaient les suivants : superficie, 169 000 km²; proportion en eau, 43,8 %; hauteur moyenne de la colonne d'air, 2 km; profondeur moyenne de l'eau, 20 m; épaisseur moyenne du sol, 10 cm; durée de séjour dans l'air, 1,71 jour; durée de séjour dans l'eau, 618 jours; température ambiante, 7,4 °C.

Le modèle ChemCAN4 a prédit les concentrations suivantes de 2-butoxyéthanol dans le sud de l'Ontario : 1,623 ng/m³ dans l'air; $3{,}02 \times 10^{-4}$ µg/L dans l'eau; $4{,}28 \times 10^{-3}$ ng/g de poids sec dans le sol; et $1{,}64 \times 10^{-4}$ ng/g de poids sec dans les sédiments. Les concentrations estimées par ChemCAN sont des moyennes pour l'ensemble de la région; les concentrations réelles à proximité des rejets pourraient donc dépasser ces valeurs. En outre, on a présumé que les rejets industriels de 2-butoxyéthanol étaient la seule source dans la région géographique modélisée. Les estimations des émissions de ce composé dans l'environnement provenant des produits de consommation n'ont pu être entrées dans ce modèle.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

2.4.1.1 Organismes terrestres

On ne possède pas d'information sur les effets que le 2-butoxyéthanol pourrait avoir sur la faune. Selon les résultats d'études d'inhalation présentés à la section 2.4.3, les rats et les souris sont les espèces les plus sensibles aux concentrations atmosphériques de 2-butoxyéthanol. Les tests de toxicité subchronique ont révélé chez les femelles de ces rongeurs une altération des paramètres hématologiques, caractéristique de l'anémie hémolytique, à la plus faible concentration, 31 ppm (150 mg/m³) [NTP, 1998]. On a aussi observé une anémie hémolytique chez des rats exposés à 31,2 ppm (151 mg/m³) de 2-butoxyéthanol, dans un essai biologique d'une durée de 2 ans (NTP, 1998).

2.4.1.2 Organismes aquatiques

On a relevé des données sur la toxicité chronique pour les protozoaires, les algues et les poissons. L'organisme le plus sensible est l'algue bleue *Microcystis aeruginosa*, le seuil de toxicité sur 8 jours étant de 35 mg/L (inhibition de la croissance) [Bringmann et Kuehn, 1978]. Des données sur la toxicité aiguë ont été signalées pour les protozoaires, les invertébrés et les poissons. Les organismes les plus sensibles étaient la crevette *Palaemonetes pugio* (CL_{50} après 96 h de 5,4 mg/L) [Biospherics Inc., 1981a], et le choquemort (*Fundulus heteroclitus*) [CL_{50} après 96 h de 6,7 mg/L (Biospherics Inc., 1981b). Ces valeurs sont beaucoup plus basses que celles qui ont été mesurées pour d'autres organismes. En effet, le 3e rang de la sensibilité appartient à une huître (espèce non précisée) : CL_{50} après 96 h de 89 mg/L (U.S. EPA, 1984). Le poisson le plus sensible a été le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) [CL_{50} après 96 h de 127 mg/L] (CIBA-GEIGY Corp., 1979), bien que d'autres auteurs rapportent des valeurs beaucoup plus élevées pour cette espèce, comme en fait foi le tableau 11 compilé par Environnement Canada (1999).

2.4.2 Effets atmosphériques non biotiques

On a effectué les calculs les plus pessimistes pour déterminer si le 2-butoxyéthanol participe à la destruction de l'ozone stratosphérique, à la production d'ozone troposphérique ou aux changements climatiques (Bunce, 1996).

Le PDO du 2-butoxyéthanol est de 0, puisqu'il ne s'agit pas d'un composé halogéné.

Son PCOP a été estimé à 70 (par rapport à l'éthène, substance de référence, dont le PCOP est de 100), selon la formule suivante :

$$PCOP = (k_{2\text{-butoxyethanol}}/k_{ethene}) \times (M_{ethene}/M_{2\text{-butoxyethanol}}) \times 100$$

où :

- $k_{2\text{-butoxyethanol}}$ est la constante de la vitesse de réaction du 2-butoxyéthanol avec les radicaux OH [2,5 × 10^{-11} cm^3/(mole·s)];
- k_{ethene} est la constante de la vitesse de réaction de l'éthène avec les radicaux OH [8,5 × 10^{-12} cm^3/(mole·s)];
- M_{ethene} est le poids moléculaire de l'éthène (28,1 g/mole);
- $M_{2\text{-butoxyethanol}}$ est le poids moléculaire du 2-butoxyéthanol (118 g/mole).

Le PRP du composé a été établi à 3,1 × 10^{-3} (comparativement au composé de référence CFC-11, dont le PRP est de 1), selon la formule suivante :

$$PRP = (t_{2\text{-butoxyethanol}}/t_{CFC\text{-}11}) \times (M_{CFC\text{-}11}/M_{2\text{-butoxyethanol}}) \times (S_{2\text{-butoxyethanol}}/S_{CFC\text{-}11})$$

où :

- $t_{2\text{-butoxyethanol}}$ est la durée de vie du 2-butoxyéthanol (0,0016 an);
- $t_{CFC\text{-}11}$ est la durée de vie du CFC-11 (60 ans);
- $M_{CFC\text{-}11}$ est le poids moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mole);
- $M_{2\text{-butoxyethanol}}$ est le poids moléculaire du 2-butoxyéthanol (118 g/mole);
- $S_{2\text{-butoxyethanol}}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le 2-butoxyéthanol (2 389/cm^2 par atmosphère, par défaut);
- $S_{CFC\text{-}11}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le CFC-11 (2 389/cm^2 par atmosphère, par défaut).

D'après les résultats, le 2-butoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique, il concourt de manière négligeable aux changements climatiques et il peut contribuer modérément à la formation d'ozone troposphérique. L'importance de ces effets varierait avec la concentration atmosphérique du composé qu'on estime très faible au Canada. On en conclut que le 2-butoxyéthanol contribuerait beaucoup moins à la formation d'ozone que d'autres substances à l'origine du smog, plus abondantes, comme l'éthène, le composé de référence (Bunce, 1996).

2.4.3 Animaux de laboratoire et essais in vitro

2.4.3.1 Cinétique et métabolisme

Le 2-butoxyéthanol s'absorbe rapidement par voie orale, par inhalation ou par pénétration cutanée. Il se répand rapidement dans tout le corps, qui l'élimine rapidement, principalement sous forme de métabolites dans l'urine ou de dioxyde de carbone dans l'expiration (ainsi la bioaccumulation est peu probable). Il est principalement métabolisé dans le foie par le truchement des alcool- et des aldéhyde-déshydrogénases en 2-butoxyéthanal et en acide 2-butoxyacétique (l'ABA, principal métabolite, peut-être actif, représentant jusqu'à 75 % de la dose absorbée). L'ABA sera ensuite détoxiqué par conjugaison (du moins avec la glutamine chez les humains, mais peut-être pas chez les rats) ou métabolisé en dioxyde de carbone. D'autres voies métaboliques moins importantes du 2-butoxyéthanol le transforment en métabolites urinaires, notamment des glucuronides et des sulfo conjugués [chez les rats à tout le moins] et l'éthylèneglycol.

Bien qu'on dispose de peu de données, il semble que la forme acétate du 2-butoxyéthanol (l'acétate de 2-butoxyéthyle) s'hydrolyserait rapidement en 2-butoxyéthanol par le truchement des estérases dans plusieurs tissus du corps (Johanson, 1988). (C'est pourquoi l'évaluation a englobé les données sur la toxicité de l'acétate de 2-butoxyéthyle.)

2.4.3.2 Toxicité aiguë

D'après les différentes valeurs de la DL_{50} et de la CL_{50}, on évalue de faible à modérée la toxicité du 2-butoxyéthanol et de son acétate sur les animaux de laboratoire, à l'issue d'une exposition aiguë. Chez des animaux ainsi exposés à de faibles

doses ou concentrations, on a observé des effets hématologiques ainsi que des effets sur le foie, les reins, les poumons et la rate, certains parmi ces derniers pouvant découler de l'hématotoxicité. À titre d'exemple, on a observé des modifications des paramètres hématologiques, caractéristiques de l'anémie hémolytique, chez des rats ayant ingéré une dose unique d'à peine 125 mg/kg d'animal, tandis qu'on a remarqué une hémoglobinurie chez de vieux rats gavés à la dose de 32 mg/kg (Ghanayem *et al.*, 1987). Une exposition de 4 heures à des concentrations atmosphériques de 62 ppm (299 mg/m^3) a conduit à une augmentation de la fragilité osmotique des érythrocytes (Carpenter *et al.*, 1956), tandis qu'une exposition cutanée de 6 heures à 260 mg/kg a provoqué l'hémolyse chez le rat (Bartnik *et al.*, 1987). Ghanayem *et al.* (1992) et Sivarao et Mehendale (1995) ont montré que la résilience des cellules sanguines à l'hémolyse provoquée par exposition au 2-butoxyéthanol diminuait avec l'âge des cellules; des rats qu'on avait préalablement saignés plusieurs jours avant de leur administrer oralement une dose unique s'en sont mieux tirés que les rats non saignés.

On considère le 2-butoxyéthanol et son acétate comme légèrement à fortement irritants pour la peau et les yeux, la gravité de la réaction augmentant avec la durée de l'exposition (Carpenter et Smyth, 1946; Smyth *et al.*, 1962; Truhaut *et al.*, 1979; Union Carbide, 1980; Jacobs *et al.*, 1989; Kennah *et al.*, 1989; Rohm et Haas Co., 1989; Jacobs, 1992; Zissu, 1995).

2.4.3.3 Toxicité à court terme

Les effets hématologiques semblent témoigner de la plus grande sensibilité chez les animaux de laboratoire exposés à court terme au 2-butoxyéthanol, que ce soit par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les rats se sont révélés plus sensibles que les souris ou les lapins. Plusieurs chercheurs ont signalé que des rats soumis à une exposition répétée au 2-butoxyéthanol pendant 2 à 65 jours présentaient des signes hématologiques caractéristiques de l'hémolyse (notamment réduction du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite) [Grant *et al.*, 1985; Krasavage, 1986; NTP, 1989; Dieter *et al.*, 1990; Ghanayem *et al.*, 1992]. Dans la plupart des études où l'on a mesuré les paramètres hématologiques, ces effets ont été relevés à toutes les doses administrées par gavage ou par l'eau potable (p. ex., ≥ 100 mg/kg de m.c./j); une seule étude a déterminé une CSEO quotidienne de 30 mg/kg de m.c. chez des rats exposés 3 jours seulement (cette étude visait avant tout à examiner la toxicité pour le développement) [NTP, 1989]. Dans plusieurs de ces études de courte durée sur les rats, les changements hématologiques semblent réversibles lorsqu'on met fin à l'exposition (Grant *et al.*, 1985; NTP, 1989; Ghanayem *et al.*, 1992), alors que dans d'autres, l'atténuation de la gravité des effets chez les rats exposés à maintes reprises au 2-butoxyéthanol semble révéler la tolérance ou l'autoprotection (Ghanayem *et al.*, 1992; Sivarao et Mehendale, 1995). En général, la souris subit moins d'effets hématologiques que le rat. Par suite de l'ingestion de doses quotidiennes de 500 mg/kg de m.c., le seul effet observé chez la souris était une diminution du nombre de globules rouges (Nagano *et al.*, 1979, 1984).

On a observé que d'autres organes du rat, notamment la rate, le foie et les reins, étaient affectés par une exposition au 2-butoxyéthanol, quoique à des doses ou à des concentrations supérieures à celles qui peuvent altérer les paramètres hématologiques. Par exemple, deux études ont révélé des variations du poids relatif des organes, chez des rats auxquels on avait administré des doses orales quotidiennes de 100 mg/kg de m.c. ou plus pendant 3 jours (NTP, 1989) ou de 125 mg/kg de m.c. pendant 12 jours (Ghanayem *et al.*, 1992); cependant, aucun effet sur le poids des organes n'a été observé dans d'autres études à court terme chez des rats exposés plus longtemps à des doses plus fortes (Dieter *et al.*, 1990; Exon *et al.*, 1991; NTP, 1993). De même, on a observé l'augmentation du poids de la rate et des reins chez des rats exposés par inhalation à 200 ppm (966 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol (Tyl *et al.*, 1984). Chez les

souris, on a relevé la diminution du poids relatif du thymus après l'administration de doses quotidiennes d'au moins 370 mg/kg de m.c. (NTP, 1993).

Dans des études sur l'inhalation, on a observé des changements hématologiques chez des rats exposés jusqu'à 30 jours à au moins 86 ppm (415 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol, mais aucun effet à 50 ppm (242 mg/m^3) ou moins (Carpenter *et al.*, 1956; Dodd *et al.*, 1983; Tyl *et al.*, 1984). Chez des souris exposées au moins 100 ppm (483 mg/m^3), on a observé une augmentation réversible de la fragilité des érythrocytes, et, à partir de 200 ppm (966 mg/m^3), une hémoglobinurie transitoire (Carpenter *et al.*, 1956). On a aussi constaté des signes d'hémoglobinurie chez des lapins exposés à 200 ppm (966 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol ou à 400 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (2 616 mg/m^3, équivalant à 1 932 mg/m^3 de 2-butoxyéthanol) [Truhaut *et al.*, 1979; Tyl *et al.*, 1984]. Quelques études antérieures avaient aussi révélé une altération des paramètres sanguins chez des chiens et des singes exposés par inhalation, mais pas chez le cobaye (Carpenter *et al.*, 1956). Parmi les effets non hématologiques provoqués par inhalation, on a constaté une augmentation du poids de la rate et des reins chez des rats exposés à 200 ppm (966 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol (Tyl *et al.*, 1984) ainsi que des réactions histopathologiques dans les reins de lapins exposés à 400 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (2 616 mg/m^3, équivalant à 1 932 mg/m^3 de 2-butoxyéthanol) [Truhaut *et al.*, 1979].

Dans une étude antérieure, on a aussi observé l'altération des paramètres sanguins chez des lapins exposés à répétition par contact cutané à 180 mg/kg de m.c. ou plus par jour de 2-butoxyéthanol (Union Carbide, 1980).

2.4.3.4 Toxicité subchronique[4]

2.4.3.4.1 Ingestion

Dans la seule étude subchronique sur l'ingestion chez le rat (NTP, 1993), on a observé, à la suite d'une exposition de 13 semaines au 2-butoxyéthanol dans l'eau potable, une anémie hémolytique régénératrice, caractérisée par la réduction du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et par l'augmentation du volume cellulaire moyen, de la teneur en hémoglobine cellulaire moyenne et du nombre de réticulocytes. Chez les rats F344/N exposés au 2-butoxyéthanol, les femelles ont semblé plus sensibles que les mâles, alors qu'elles ont manifesté des altérations hématologiques à toutes les doses [c'est-à-dire à ≥750 mg/L d'eau potable, ou ≥82 mg/kg de m.c./j] tandis que les mâles n'ont subi ces effets qu'à des doses supérieures (soit à ≥1 500 mg/L ou à ≥129 mg/kg de m.c./j). Le poids relatif de plusieurs organes a augmenté et, encore, plus particulièrement chez les femelles que chez les mâles. On a observé des altérations histopathologiques du foie, de la rate, de la moelle osseuse et de l'utérus. Des effets sur le foie (altération cytoplasmique, possiblement associée à une induction enzymatique) ont été constatés chez les deux sexes, à toutes les doses. On a établi la concentration minimale avec effet observé (CMEO) pour les effets hématologiques et hépatiques) à 750 mg/L, ou respectivement 69 et 82 mg/kg de m.c./j) pour les mâles et les femelles.

Les paramètres hématologiques n'ont pas été examinés dans deux études subchroniques sur l'ingestion chez les souris (Heindel *et al.*, 1990; NTP, 1993). L'effet le plus sensible observé chez des souris B6C3F$_1$ auxquelles on avait administré du 2-butoxyéthanol dans l'eau potable pendant 13 semaines a été l'augmentation du poids relatif des reins affectant les femelles à toutes les expositions [c'est-à-dire à partir de ≥750 mg/L ou ≥185 mg/kg

[4] Dans la présente section, on désigne les concentrations efficaces par CMEO ou CSEO; voir la signification biologique des effets observés à la section 3.3.3.1.

de m.c./j]; cet effet n'a cependant été accompagné d'aucune altération histopathologique des reins (NTP, 1993). On a aussi noté une perte de poids générale, avec baisse du poids des reins et du foie, mais sans altération histopathologique, chez des souris CD-1 exposées 15 semaines à la dose quotidienne, dans l'eau potable, de 1 300 mg/kg de m.c. Ces effets n'ont pas été remarqués à la dose inférieure de 700 mg/kg (Heindel *et al.*, 1990).

2.4.3.4.2 Inhalation

Selon les résultats d'une étude subchronique sur l'inhalation chez des rats F344/N exposés pendant 14 semaines à des concentrations pouvant atteindre 500 ppm (2 415 mg/m^3) [NTP, 1998], il y aurait eu altération des paramètres hématologiques caractéristiques de l'anémie macrocytaire, normochrome, régénératrice (c'est-à-dire augmentation du volume cellulaire moyen, absence de variation de la teneur moyenne en hémoglobine et augmentation du nombre de réticulocytes). Les femelles ont été plus sensibles que les mâles, réagissant à la concentration minimale (CMEO de 31 ppm [150 mg/m^3]) [CMEO de 125 ppm (604 mg/m^3) chez les mâles pour les mêmes effets]; la CSEO, chez les mâles, a été établie à 62,5 ppm [302 mg/m^3]). Chez les deux sexes, les effets se sont aggravés avec la concentration, sans présenter d'amélioration avec le temps. De plus, chez les femelles exposées aux fortes concentrations, l'incidence des thromboses des vaisseaux sanguins de plusieurs tissus a augmenté, de même que l'infarctus osseux, aboutissement probable d'une grave hémolyse aiguë ou d'une lésion anoxique des cellules endothéliales ayant altéré la circulation sanguine. Parmi les autres effets concordant avec l'anémie régénératrice, observés chez les mâles et les femelles, on compte la prolifération excessive de cellules hématopoïétiques de la rate, l'hémosidérose des cellules hépatiques de Kupffer et l'hyperplasie des tubes du cortex rénal et de la moelle osseuse. Une inflammation ou une hyperplasie du préestomac est aussi survenue chez les rats des deux sexes exposés aux fortes concentrations (250 et 500 ppm [1 208 et 2 415 mg/m^3]), tandis que le poids relatif des reins et du foie a changé à partir de 62,5 ppm (302 mg/m^3), chez les femelles, et de 250 ppm (1 208 mg/m^3), chez les mâles.

Des rates Fischer 344 exposées à 77 ppm (372 mg/m^3) pendant 6 semaines ont présenté des effets hématologiques (légères variations du nombre de globules rouges, de la concentration d'hémoglobine et de l'hémoglobine cellulaire moyenne) [Dodd *et al.*, 1983]; cependant, après 13 semaines d'exposition, ces paramètres étaient généralement revenus aux valeurs des groupes témoins (contrairement aux observations du NTP [1998] pour cette souche de rats). Les mâles ont semblé beaucoup moins sensibles, ne manifestant qu'une faible diminution du nombre de globules rouges après 13 semaines à 77 ppm (372 mg/m^3). Aucun signe d'hématotoxicité n'a été observé à 25 ppm (121 mg/m^3), valeur retenue comme CSEO. Aucune altération histopathologique ou de chimie clinique n'a été relevée chez les rats exposés (Dodd *et al.*, 1983). Par contre, on a signalé des néphrites des tubes rénaux chez des rats Wistar (principalement les mâles) exposés 10 mois à 100 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (654 mg/m^3, équivalant à 483 mg de 2-butoxyéthanol/m^3), bien qu'aucun effet hématologique n'ait été observé (d'après une fourchette étroite de paramètres) [Truhaut *et al.*, 1979].

L'altération des paramètres hématologiques, caractéristique de l'anémie hémolytique (hémoglobine, hématocrite et nombre d'érythrocytes), s'est aussi révélée l'effet le plus sensible chez les souris B6C3F$_1$ après 13 semaines d'exposition (NTP, 1998). Toutefois, cette anémie a été considérée comme normocytique, normochrome et régénératrice (par rapport à l'anémie macrocytaire observée chez les rats), puisque le 2-butoxyéthanol n'a provoqué aucune variation du volume cellulaire moyen. De plus, l'ampleur des effets porte à croire que l'anémie est moins grave pour les souris que pour les rats, bien que, comme chez ces derniers, les femelles aient été plus sensibles que les mâles (CMEO de 31 ppm [150 mg/m^3] pour les femelles et de 125 ppm [604 mg/m^3]

pour les mâles). Comme chez les rats, on a noté des effets compatibles avec l'anémie régénératrice (hémosidérose et augmentation de l'hématopoïèse dans la rate). La fréquence de l'hyperplasie du préestomac a grimpé chez les souris femelles exposées à 125 ppm (604 mg/m^3) ou plus ainsi que chez les mâles exposés à la concentration maximale, 500 ppm (2 415 mg/m^3); cette dernière concentration a par ailleurs provoqué diverses lésions tissulaires chez les femelles, provoquant aussi une mortalité accrue chez les deux sexes.

Chez des souris C3H exposées jusqu'à 90 jours à 100 ppm (483 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol, on a observé une augmentation de la fragilité osmotique des érythrocytes, une hémoglobinurie transitoire et une modification pondérale réversible du foie; toutefois, les érythrocytes ont retrouvé leur état normal entre les périodes d'exposition (Carpenter *et al.*, 1956).

Comme chez les rats de la même étude, des lapins exposés 10 mois à 100 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (654 mg/m^3, équivalant à 483 mg/m^3 de 2-butoxyéthanol) ont manifesté des signes de néphrite tubulaire, bien qu'aucun effet n'ait été mesuré sur les paramètres hématologiques ou d'analyse des urines (Truhaut *et al.*, 1979).

2.4.3.4.3 Applications cutanées

Par suite d'applications cutanées (couvertes) quotidiennes de doses de 2-butoxyéthanol allant jusqu'à 150 mg/kg de m.c. pendant 13 semaines sur des lapins, on n'a observé aucun signe apparent de toxicité ni aucune modification dans le poids ou l'aspect microscopique d'organes non spécifiés, ni aucun effet hématologique (incluant des tests de fragilité osmotique) [CMA, 1983].

2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité[5]

Il existe des résultats d'essais biologiques effectués sur des rats et des souris exposés au 2-butoxyéthanol 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant une période allant jusqu'à 2 ans (NTP, 1998). À l'instar des études à court terme, l'exposition chronique à des concentrations de 2-butoxyéthanol égales ou supérieures à 31,2 ppm (151 mg/m^3) a provoqué chez des rats F344/N une anémie hémolytique (macrocytaire et normochrome, caractérisée d'après la diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes, l'augmentation du volume cellulaire moyen et de l'hémoglobine cellulaire moyenne, et de l'absence d'effet sur la concentration hémoglobinique cellulaire moyenne). Conformément aux résultats d'études antérieures et aux données toxicocinétiques selon lesquelles les femelles éliminent plus lentement le métabolite actif ABA et que l'isoenzyme correspondante est plus active (voir la section 2.4.3.11), on a, en général, observé des effets hématologiques plus graves chez les femelles que chez les mâles, divers paramètres ayant été altérés à la concentration minimale (31,2 ppm [151 mg/m^3], assimilée à la CMEO), alors que chez les mâles seul le volume cellulaire moyen était affecté. Les effets se sont aggravés avec le degré d'exposition et ils ont duré les 12 mois pendant lesquels on a surveillé les paramètres hématologiques; on n'a remarqué aucune amélioration avec le temps chez les mâles, mais, chez les femelles, il y a eu une légère diminution de l'ampleur des réactions de certains paramètres au bout de 12 mois. On a considéré que l'anémie était régénératrice : augmentation des réticulocytes et des érythrocytes nucléés et diminution du ratio des éléments myéloïdes aux érythroïdes.

L'incidence des phéochromocytomes (bénins pour la plupart : un cas de tumeur maligne) de la glande surrénale a légèrement augmenté chez les rats femelles à la concentration maximale (125 ppm [604 mg/m^3]), laquelle, bien que peu élevée en comparaison des témoins simultanés, dépassait l'incidence observée de cette lésion chez les témoins antérieurs du NTP. Il

[5] Dans la présente section, on désigne les concentrations efficaces par CMEO ou CSEO; voir la signification biologique des effets observés à la section 3.3.3.1.

y a aussi eu une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'hyperplasie des médullosurrénales chez les femelles, à 125 ppm (604 mg/m^3). Cette augmentation n'a pas été observée chez les mâles. Parmi les autres changements histopathologiques observés chez les rats, on compte l'incidence accrue d'une dégénérescence hyaline minime de l'épithélium olfactif (considérée comme adaptative ou protective plutôt que défavorable), de la pigmentation des cellules hépatiques de Kupffer chez les deux sexes, aux deux concentrations maximales et des fibroses spléniques chez les mâles à 62,5 ppm (302 mg/m^3) et plus. À partir de ces résultats, les responsables du NTP ont conclu à l'absence de preuve d'activité cancérogène chez les rats mâles F344/N et au caractère demeurant douteux de cette preuve pour les femelles de la même souche, puisque la légère augmentation des phéochromocytomes ne pouvait être attribuée avec certitude à l'exposition au 2-butoxyéthanol.

Conformément aux résultats d'études à court terme, les souris B6C3F$_1$ ont été moins sensibles que les rats aux effets hématologiques de l'exposition au 2-butoxyéthanol. Les souris exposées aux deux concentrations maximales (125 et 250 ppm [604 et 1 208 mg/m^3]) ont présenté des signes d'anémie (diminutions de l'hématocrite, des concentrations hémoglobiniques et du nombre d'érythrocytes), mais, temporairement chez la femelle, cette anémie pouvait se produire à 62,5 ppm (302 mg/m^3). En général, l'absence de changements cohérents du volume cellulaire moyen et de l'hémoglobine cellulaire moyenne portait à croire à une anémie normocytique normochrome. Bien que l'augmentation du nombre de réticulocytes ait donné lieu à une anémie régénératrice, celle-ci s'est améliorée avec le temps. De plus, contrairement aux observations faites sur les rats, le ratio des éléments myéloïdes aux érythroïdes n'a pas diminué; en fait, il a augmenté chez certains groupes exposés. L'augmentation du nombre de plaquettes chez les souris des deux sexes, à toutes les concentrations, signalait la thrombocytose, et le délai d'apparition variait inversement avec la concentration. Comme chez les rats, les femelles étaient plus sensibles que les mâles, des changements significatifs dans leurs paramètres hématologiques apparaissant plus tôt et à des concentrations inférieures.

Bien que moins sensibles que les rats à l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol, les souris ont présenté plusieurs effets non néoplasiques et néoplasiques à des concentrations moins élevées, après exposition chronique. Chez les deux sexes, l'incidence (combinée) des papillomes et des carcinomes du préestomac a augmenté, de façon statistiquement significative chez les femelles, à 250 ppm (1 208 mg/m^3) [par rapport aux témoins simultanés et antérieurs] et chez les mâles à 125 et 250 ppm (604 et 1 208 mg/m^3) [par rapport aux témoins antérieurs, mais non pas à ceux de l'étude]. De plus, l'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac a augmenté de manière significative en fonction de la concentration dans tous les groupes exposés et s'accompagnait, chez les souris femelles, d'une augmentation parallèle de l'incidence des ulcères. La gravité de l'hyperplasie épithéliale chez les femelles a aussi augmenté avec l'exposition (les cotes moyennes de gravité des lésions chez les animaux touchés étaient de 1,8, 2,0, 2,4 et 2,9 à 0, 62,5, 125 et 250 ppm [0, 302, 604 et 1 208 mg/m^3], respectivement).

L'incidence des hémangiosarcomes du foie chez les souris mâles a aussi augmenté avec la concentration (de façon significative à 250 ppm [1 208 mg/m^3]); des hémangiosarcomes ont aussi été détectés dans la moelle osseuse de deux souris exposées à 250 ppm (1 208 mg/m^3) [l'une d'elles en avait aussi un dans la rate; l'autre l'avait au cœur] et d'une autre exposée à 62,5 ppm (302 mg/m^3). On a aussi observé une augmentation significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles à la concentration maximale, incidence qui demeure toutefois à l'intérieur des intervalles observés chez les témoins antérieurs. De plus, l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les souris exposées était moins élevée que chez les témoins, et on n'a pas pu la corréler à l'apparition de lésions prénéoplasiques. Malgré tout, on n'a pas pu écarter le rôle potentiel du 2-butoxyéthanol

dans l'apparition de tumeurs malignes du foie, et on a retenu l'exposition comme cause possible. On a aussi noté une hémosidérose mineure des cellules de Kupffer dans le foie des souris exposées, qui ne semblait pas directement corrélée à l'incidence des lésions néoplasiques de cet organe.

L'incidence accrue des hémangiosarcomes du foie (chez les mâles) et des papillomes ou carcinomes des cellules squameuses du préestomac (chez les femelles) permet de conclure qu'il existe des preuves de la cancérogénicité du 2-butoxyéthanol pour les souris $B6C3F_1$ mâles et femelles et que la concentration minimale avec effet nocif-observé (CMENO) causant des effets non néoplasiques (hématotoxicité et lésions du préestomac) était de 62,5 ppm (302 mg/m^3) chez les deux sexes.

2.4.3.6 Génotoxicité

Les résultats disponibles des essais *in vitro* sur la génotoxicité pour des lignées de cellules de mammifères sont plutôt mitigés. Globalement, on soupçonne le 2-butoxyéthanol d'être très faiblement génotoxique *in vitro*, à cause de son effet mutagène au locus *hprt* des cellules pulmonaires de hamsters chinois (Elias *et al.*, 1996) [malgré sa non-mutagénicité aux locus *hprt* ou *gpt* des cellules ovariennes de hamsters (Union Carbide, 1989; Chiewchanwit et Au, 1995)], et de ses résultats faiblement positifs ou incertains pour la synthèse non programmée d'ADN, l'apparition de micronoyaux et l'aberration ou l'aneuploïdie des divisions mitotiques (Union Carbide, 1989; Elias *et al.*, 1996). Les résultats ont été négatifs pour les aberrations chromosomiques, et ils variaient pour l'échange de chromatides sœurs (Union Carbide, 1989; Villalobos-Pietrini *et al.*, 1989; NTP, 1993, 1998; Elias *et al.*, 1996). Le 2-butoxyéthanol en concentrations élevées a provoqué la transformation cellulaire et a inhibé la communication intercellulaire (Welsch et Stedman, 1984; Kerckaert *et al.*, 1996). À noter cependant, pour l'interprétation de ces données, que peu de ces études ont tenu compte de l'activation métabolique exogène, d'autant plus que le butoxyéthanal et l'ABA, métabolites du 2-butoxyéthanol, sont génotoxiques pour les cellules mammaliennes *in vitro* (Elias *et al.*, 1996), l'aldéhyde étant nettement plus actif que le métabolite principal, l'ABA. Ni le 2-butoxyéthanol ni ses métabolites n'ont provoqué de mutations chez les procaryotes (Kvelland, 1988; Zeiger *et al.*, 1992; NTP, 1993, 1998; Hoflack *et al.*, 1995; Gollapudi *et al.*, 1996).

Dans les quelques études *in vivo* recensées, le 2-butoxyéthanol n'a pas provoqué l'apparition de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris ou de rats exposés, par injection intrapéritonéale, jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg de m.c. (Elias *et al.*, 1996; NTP, 1998) [résultat significatif, car le système hématopoïétique requiert des doses ingérées ou inhalées beaucoup moindres pour manifester des effets, dont certains découlent peut-être de la toxicité pour les cellules sanguines], ni d'adduits de l'ADN dans plusieurs tissus examinés chez des rats ou des souris transgéniques exposés à une dose orale unique ou à des doses injectées à répétition sous la peau, de 120 mg/kg de m.c. (Keith *et al.*, 1996). Les données *in vivo* disponibles sur les métabolites se limitent à une seule étude, à l'issue de laquelle l'ABA n'a pas provoqué la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris (Elias *et al.*, 1996).

2.4.3.7 Toxicité pour le développement et la reproduction

Dans les études disponibles portant sur l'exposition par ingestion, inhalation ou application cutanée à des rats F344 ou Sprague-Dawley, à des souris CD-1 ou à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, on a généralement observé des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ou des malformations, mais seulement aux doses égales ou supérieures à celles qui étaient aussi toxiques pour les mères (Hardin *et al.*, 1984; Schuler *et al.*, 1984; Wier *et al.*, 1987; NTP, 1989; Heindel *et al.*, 1990). On a signalé des effets hématologiques chez les fœtus de rats F344 exposés quotidiennement à 300 mg/kg de m.c.

(dose hématotoxique pour les mères aussi) [NTP, 1989], ce qui porte à croire que le sang du petit en développement est aussi une cible tissulaire sensible à une exposition *in utero*. Bien qu'on ait observé une légère diminution du poids des souriceaux CD-1 exposés à 700 mg/kg de m.c./j dans l'eau potable, aucun effet statistiquement significatif sur leur poids n'a été observé dans la génération suivante exposée à la même dose (Heindel *et al.*, 1990).

Dans la seule étude sur les effets du 2-butoxyéthanol sur la capacité de reproduction, la fertilité des souris femelles CD-1 (mesurée par la taille de la portée et la proportion de souriceaux nés vivants) a sensiblement diminué après l'administration de 1 % ou plus du composé dans l'eau potable (1 300 mg/kg de m.c./j), mais ces doses ont aussi été associées à une mortalité importante (Heindel *et al.*, 1990). (On a émis l'hypothèse que les morts fœtales ont pu avoir été causées par l'anasarque fœto-placentaire assortie d'une grave anémie provoquée par le 2-butoxyéthanol, ou son métabolite, l'ABA, transporté à travers le placenta [Atkins, 1999]; cependant, le rapport n'inclut pas de description de la cause possible de la mort des fœtus.) Des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles (notamment perte de poids ou altérations histopathologiques de l'épididyme ou des testicules, baisse de la concentration de sperme, altération morphologique des spermatozoïdes ou atrophie utérine) ont été notés chez des rats F344 et des souris B6C3F$_1$ exposés dans des études subchroniques effectuées dans le cadre du NTP (1993, 1998), bien que certains de ces effets n'aient pas été considérés comme revêtant une importance biologique et qu'ils ne soient survenus qu'aux doses ou aux concentrations qui provoquaient aussi des effets hématologiques ou autres. Aucun effet sur les testicules n'a été observé dans des études de toxicité aiguë ou à court terme (Nagano *et al.*, 1979, 1984; Doe, 1984; Grant *et al.*, 1985; Krasavage, 1986; Exon *et al.*, 1991).

2.4.3.8 Immunotoxicité

Selon le peu de données disponibles, le 2-butoxyéthanol semble avoir des propriétés immunomodulatrices, touchant plus les souris que les rats. Des effets significatifs sur les indices de la fonction immunitaire ont été observés chez des souris BALB/c ayant ingéré des doses quotidiennes répétées de 50 mg/kg de m.c./jour ou plus (Morris *et al.*, 1996), alors que seulement de légers changements tout au plus ont été notés dans les paramètres de la fonction immunitaire chez des rats Fischer 344 et Sprague-Dawley exposés à de fortes doses (Exon *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1992). Des applications cutanées répétées de 1 500 mg de 2-butoxyéthanol/kg de m.c./j) ont aussi abaissé la réponse immunitaire chez des souris BALB/c (Singh *et al.*, 1998); on n'a relevé aucune étude semblable pour les rats. Des pertes pondérales et des altérations histopathologiques ont été observées dans le thymus ou la rate de souris et de rats exposés de manière subchronique ou chronique au 2-butoxyéthanol; cependant, on a considéré que ces effets étaient secondaires par rapport à l'hémolyse et à la perte de poids (NTP, 1993 et 1998).

2.4.3.9 Neurotoxicité

On n'a relevé aucune étude sur les effets neurologiques du 2-butoxyéthanol, bien que divers signes des effets sur le SNC, notamment la perte de coordination, l'atonie, la narcose, la flaccidité musculaire et l'ataxie, aient été signalés aux fortes doses, dans de nombreuses études de courte durée (Carpenter *et al.*, 1956; Dodd *et al.*, 1983; Hardin *et al.*, 1984; Krasavage, 1986).

2.4.3.10 Études de l'hémolyse *in vitro*

Les différences interspécifiques de sensibilité à l'hémolyse provoquée par le 2-butoxyéthanol et ses métabolites ont été examinées dans plusieurs études *in vitro*. Les résultats des études *in vivo* susmentionnées confirment que l'ABA est plus puissant que la substance mère ou que l'éthanal (autre métabolite) [Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem, 1989; Sivarao et Mehendale, 1995].

Bien que de légères différences interspécifiques aient été observées chez les érythrocytes exposés au 2-butoxyéthanol (les humains sont moins sensibles que les rats, les souris, les chiens et les cobayes) [Carpenter *et al.*, 1956; Bartnik *et al.*, 1987], la variabilité interspécifique était beaucoup plus marquée quand les cellules étaient exposées à l'ABA (Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem et Sullivan, 1993; Udden et Patton, 1994) [les érythrocytes humains étant moins sensibles que ceux des rats, des souris et d'autres espèces].

Bartnik *et al.* (1987) ont examiné *in vitro* l'hémolyse des érythrocytes de 4 rats Wistar (mâles adultes) et d'hommes adultes et en santé (sans plus de détails). La concentration minimale d'ABA administrée (1,25 m*M*) a provoqué 25 % d'hémolyse érythrocytaire chez les rats après 180 minutes (par contraste, 15 m*M* n'ont pas causé d'hémolyse érythrocytaire chez les hommes après la même durée). Ce résultat porte à croire que les érythrocytes du rat sont au moins 12 fois plus sensibles que ceux des humains. (Cet examen a porté sur des érythrocytes lavés plutôt que sur le sang entier, ce qui signifie que la différence interspécifique de sensibilité *in vitro* s'explique par une différence inhérente aux érythrocytes plutôt qu'au pouvoir de fixation de l'ABA par les protéines plasmatiques.

Ghanayem (1989) a réuni des érythrocytes de rats mâles F344 âgés de 9 à 13 semaines, et ceux de donneurs en santé (hommes et femmes de 18 à 40 ans; $n = 3$) et les a exposés à l'ABA. Après incubation (0,25–4 h), il a déterminé l'hématocrite et le taux d'hémoglobine plasmatique libre comme indicateurs du gonflement des érythrocytes et de l'hémolyse, respectivement. La comparaison des résultats de l'incubation *in vitro*, à 4 h, pour le rat (tableau 1) et pour les humains (tableau 2) porte à croire que les effets de 8,0 m*M* d'ABA sur les humains étaient moindres que ceux de 0,5 m*M* d'ABA sur les rats. Les humains seraient donc au moins 16 fois moins sensibles que les rats aux effets de l'ABA, bien que les données soient insuffisantes pour quantifier exactement cette différence interspécifique. À partir des données, il est difficile de savoir si les légers changements chez les érythrocytes humains ont été mesurés par rapport à la valeur initiale de référence ou à un témoin mis à incuber 4 heures en l'absence d'ABA.

Udden (1994) a confirmé la non-hémolyse des globules rouges de différents groupes de sujets humains, incubés avec 2 m*M* d'ABA, notamment 9 jeunes adultes en santé (31-56 ans), 9 plus âgés (64-79 ans), 7 drépanocytaires et 3 « sphérocytaires ». Bien que le degré de réaction hémolytique après incubation sans ABA (4 heures) ait varié entre ces groupes, aucun d'eux n'a subi d'augmentation significative de l'hémolyse en présence de 2 m*M* d'ABA.

Une étude supplémentaire d'Udden et Patton (1994) confirme la sensibilité supérieure des érythrocytes de rats à celle des humains aux effets *in vitro* de l'ABA. La concentration maximale (2 m*M*) n'a pas produit d'effet décelable sur les érythrocytes humains, alors qu'elle hémolysait rapidement les érythrocytes de rats. Exposés à 0,2 m*M* d'ABA, les érythrocytes de rats ne se sont pas hémolysés, bien qu'on ait noté une diminution de la déformabilité cellulaire et une augmentation du volume cellulaire moyen. On ne fournit aucun détail sur les donneurs humains d'érythrocytes.

La comparaison des données d'Udden (1994) et d'Udden et Patton (1994), à l'aide de protocoles similaires, indique que la CSEO sur l'hémolyse des érythrocytes pour les humains est de 2 m*M* d'ABA et de 0,2 m*M* pour les érythrocytes de rats. Bien qu'on ait testé peu de concentrations, ces données confirment une sensibilité 10 fois moindre chez les humains que chez les rats.

2.4.3.11 Mode d'action des effets hématologiques

Ces variations de l'hématotoxicité entre espèces et sexes sont bien corrélées avec les différences de formation et d'élimination de l'ABA. Les souris semblent éliminer l'ABA de leur sang beaucoup plus vite que les rats, et, chez ces derniers, cette élimination ralentit en fonction de la durée de l'exposition et plus que chez les souris (Dill *et al.*,

TABLEAU 1 Effets de la concentration et du temps sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang de rat mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989)

	Temps écoulé depuis l'exposition (heures)				
	0,25	**0,5**	**1,0**	**2,0**	**4,0**
Hématocrite (% de l'hématocrite des témoins)					
0,5 m*M* ABA		104	108	110	121
1,0 m*M* ABA		111	117	124	144
2,0 m*M* ABA	111	118	133	169	<10
Hémoglobine plasmatique (g/dL)					
0,5 m*M* ABA		0,2	0,2	0,2	0,5
1,0 m*M* ABA		0,4	0,8	1,0	2,0
2,0 m*M* ABA		0,6	1,0	2,2	7,0

TABLEAU 2 Effets de la concentration, du temps écoulé et du sexe sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang humain mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989)

	Temps écoulé depuis l'exposition (heures)					
	Mâles			Femelles		
	1,0	**2,0**	**4,0**	**1,0**	**2,0**	**4,0**
Hématocrite (% de l'hématocrite des témoins)						
2,0 m*M* ABA	100,8	102,5	103,2	98,6	100,0	100,2
4,0 m*M* ABA	102,0	103,0	104,8	100,2	100,8	103,0
8,0 m*M* ABA	104,0	105,1	108,2	103,6	104,0	106,4
Hémoglobine plasmatique (g/dL)						
2,0 m*M* ABA	0,12	0,13	0,20	0,14	0,15	0,17
4,0 m*M* ABA	0,17	0,22	0,30	0,20	0,25	0,25
8,0 m*M* ABA	0,40	0,42	0,53	0,35	0,39	0,44

1998). De même, l'élimination de l'ABA du sang est plus lente chez les rates que chez les mâles (Dill *et al.*, 1998); de plus, l'activité de l'alcool-déshydrogénase hépatique participant à la métabolisation du 2-butoxyéthanol en ABA est supérieure chez les femelles (Aasmoe *et al.*, 1998). Ghanayem *et al.* (1987) ont aussi observé que les rats plus âgés sont plus vulnérables aux effets hémolytiques de l'exposition aiguë au 2-butoxyéthanol, ce qui concorde avec la vitesse supérieure d'élimination des métabolites dans l'urine des jeunes rats. Ces observations et les études supplémentaires sur l'inhibition de l'oxydation du 2-butoxyéthanol en ABA indiquent que le métabolite acide est probablement le principal agent des effets hématologiques notés chez les animaux de laboratoire exposés au composé.

On n'a pas établi le mode d'action exact par lequel le 2-butoxyéthanol cause des effets hématologiques. Les changements provoqués correspondent à l'anémie hémolytique, à l'hémoglobinurie ou à la fragilité osmotique

accrue des érythrocytes. Suivant la progression des effets sur les érythrocytes, notamment leur gonflement, leur altération morphologique et leur déformabilité réduite (Udden, 1996), ils résulteraient de la conjugaison de l'ABA aux lipides de leur membrane, ce qui augmenterait la perméabilité de cette dernière aux cations et à l'eau (Ghanayem, 1996).

Les études subchroniques sur les rats et les souris ainsi que l'étude chronique sur les souris ne parlent pas du mode d'induction des lésions dans le préestomac par le 2-butoxyéthanol. On ne connaît pas les rôles respectifs du transport systémique et local (la clairance mucociliaire par les voies respiratoires et l'ingestion par léchage) ni les métabolites actifs, qui peuvent être différents de ceux responsables de l'induction des effets hématologiques. On n'a pas non plus trouvé de données quantitatives précises permettant de déterminer la sensibilité relative du préestomac des rongeurs et de l'estomac glandulaire des humains au 2-butoxyéthanol.

2.4.4 Humains

L'altération de plusieurs paramètres hématologiques a été notée dans plusieurs rapports de cas comportant une exposition accidentelle au 2-butoxyéthanol (Rambourg-Schepens *et al.*, 1988; Gijsenbergh *et al.*, 1989; Bauer *et al.*, 1992), mais non pas dans une enquête sur les empoisonnements d'enfants par des doses orales estimées pouvant atteindre 1 850 mg/kg de m.c. (Dean et Krenzelok, 1992). Dans une enquête transversale récente, des variations légères mais significatives des paramètres hématologiques (hématocrite et concentration en hémoglobine cellulaire moyenne) ont été observées chez 31 hommes exposés à leur travail à des concentrations moyennes de 2-butoxyéthanol de 3,64 ou 2,20 mg/m^3 par rapport à des salariés non exposés, mais il n'existait pas de corrélation avec les concentrations d'ABA dans l'urine, et les données sur l'exposition se limitaient à des échantillons de contrôle individuel prélevés pendant un quart de travail seulement (Haufroid *et al.*, 1997). Cependant, dans la seule étude clinique pertinente relevée, on n'a pas noté de variation de la fragilité érythrocytaire chez un petit nombre d'hommes et de femmes (n = 2 à 4) exposés plusieurs heures jusqu'à 195 ppm (942 mg/m^3), et les effets observés se sont limités à l'irritation des yeux, du nez et de la gorge (942 mg/m^3) [Carpenter *et al.*, 1956].

D'autres effets caractéristiques de l'empoisonnement à l'éthylèneglycol (métabolite du 2-butoxyéthanol chez les humains), comme le coma, l'acidose métabolique et des effets rénaux ou, encore, une modification de la concentration d'enzymes hépatiques (dont la signification biologique demeure inconnue) ont été signalés dans plusieurs cas ou études transversales (p. ex., Rambourg-Schepens *et al.*, 1988; Collinot *et al.*, 1996; Haufroid *et al.*, 1997; Nisse *et al.*, 1998).

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement

L'évaluation du risque que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire pour l'environnement se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation

Au Canada, la plus grande partie des rejets de 2-butoxyéthanol se fait dans l'atmosphère. À partir de la répartition prévue dans l'environnement, les paramètres de l'évaluation pour le 2-butoxyéthanol concernent les organismes terrestres et pélagiques et ceux du sol.

3.1.2 Évaluation du risque pour l'environnement

3.1.2.1 Organismes terrestres

3.1.2.1.1 Faune

Pour une détermination prudente du risque pour les organismes terrestres, la VEE est de 243 µg/m^3, la concentration maximale de 2-butoxyéthanol relevée dans l'air extérieur par une étude canadienne portant sur plusieurs milieux. On croit cette valeur prudente, car la plus forte concentration dans l'air aux abords d'une usine automobile de Windsor (Ontario) s'établissait à 7,3 µg/m^3. La concentration atmosphérique de 2-butoxyéthanol au Canada, estimée par le modèle ChemCAN d'après les rejets déclarés en 1996, est de beaucoup inférieure : 1,623 ng/m^3. Ces rejets étaient survenus dans trois provinces, mais pour les besoins de la modélisation, on a supposé qu'ils s'étaient tous produits dans le sud de l'Ontario.

La VCT est de 31 ppm (150 mg/m^3), soit la concentration dans l'air causant l'anémie hémolytique chez les rats et les souris. On la divise par 10 (pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain et des variations inter- et intraspécifiques) pour obtenir une VESEO de 3,1 ppm (15 mg/m^3, ou 15 000 µg/m^3).

Le quotient prudent peut être calculé comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{243\ \mu g/m^3}{15\,000\ \mu g/m^3}$$

$$= 1{,}6 \times 10^{-2}$$

Par conséquent, il est peu probable que les concentrations atmosphériques de 2-butoxyéthanol causent des effets nocifs dans les populations d'organismes terrestres.

3.1.2.1.2 Organismes du sol

Pour une détermination prudente du risque pour les organismes du sol, la VEE est de $4{,}28 \times 10^{-3}$ ng/g, soit la concentration de 2-butoxyéthanol dans le sol estimée par le modèle ChemCAN, d'après les rejets déclarés en 1996. On croit cette valeur prudente, parce que les rejets étaient survenus dans trois provinces, mais pour les besoins de la modélisation, on a supposé qu'ils s'étaient tous produits dans le sud de l'Ontario.

On n'a pas trouvé de renseignements sur la toxicité du 2-butoxyéthanol pour les organismes du sol. Van Leeuwen *et al.* (1992) ont utilisé des rapports quantitatifs entre la structure et l'activité pour estimer qu'une concentration de 4 600 ng de 2-butoxyéthanol/g dans les sédiments serait dangereuse pour 5 % des espèces benthiques. Se servant de la CD_5 dans les sédiments comme VCT et la divisant par 100 (pour tenir compte des variations de sensibilité inter- et intraspécifiques), on obtient une VESEO de 46 ng/g pour les organismes du sol.

Le quotient prudent est calculé comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{4{,}28 \times 10^{-3}\ ng/g}{46\ ng/g}$$

$$= 9{,}3 \times 10^{-5}$$

Par conséquent, les concentrations de 2-butoxyéthanol dans le sol canadien sont peu susceptibles de causer des effets nocifs dans les populations d'organismes du sol.

3.1.2.2 Organismes aquatiques

Pour une détermination prudente du risque pour les organismes pélagiques, la VEE est de $3{,}02 \times 10^{-4}$ µg/L, soit la concentration de 2-butoxyéthanol dans l'eau estimée par le modèle ChemCAN, d'après les rejets déclarés en 1996. On croit cette valeur prudente, car les rejets étaient survenus dans trois provinces, mais, pour les besoins de la modélisation, on a supposé qu'ils s'étaient tous produits dans le sud de l'Ontario.

La VCT pour les organismes pélagiques est de $5{,}4 \times 10^3$ µg/L, CL_{50} après 96 heures pour *Palaemonetes pugio*. On la divise par 100 (pour convertir la CL_{50} aiguë en une CSEO à long terme et pour tenir compte de l'extrapolation des conditions du laboratoire à celles du terrain et des variations de sensibilité inter- et intraspécifiques) pour obtenir une VESEO de 54 µg/L.

Le quotient prudent est calculé comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{3{,}02 \times 10^{-4}\ \mu g/L}{54\ \mu g/L}$$

$$= 5{,}6 \times 10^{-6}$$

Par conséquent, les concentrations aquatiques de 2-butoxyéthanol au Canada sont peu susceptibles de causer des effets nocifs dans les populations d'organismes pélagiques.

Dans leurs réponses à l'enquête effectuée en vertu de l'article 16 de la LCPE, deux usines ont déclaré des rejets de 2-butoxyéthanol dans leurs effluents liquides, mais les détails demeurent des renseignements confidentiels d'entreprise. Les effluents sont traités avant leur rejet et se diluent abondamment dans les eaux réceptrices, où la biodégradation se poursuit. Il est peu probable que les concentrations de 2-butoxyéthanol y seront assez fortes pour nuire aux organismes aquatiques.

3.1.2.3 Discussion de l'incertitude

Cette évaluation du risque pour l'environnement comporte des sources d'incertitude. Comme le 2-butoxyéthanol n'a été ajouté à l'Inventaire national des rejets de polluants qu'en 1999, il n'existe pas de données sur les rejets de cette substance dans l'environnement canadien avant cette date. On a relevé peu de données sur les concentrations du composé dans l'environnement au Canada ou ailleurs. La VEE du 2-butoxyéthanol dans l'air, 243 µg/m^3, est jugée prudente, puisque la concentration atmosphérique mesurée près d'une usine automobile de Windsor en Ontario était de seulement 7,3 µg/m^3. Faute de données de surveillance, le modèle ChemCAN, version 0.95, a servi à estimer les concentrations du composé dans les autres milieux (le sol et l'eau), en s'appuyant sur les rejets les plus considérables, déclarés récemment au Canada et survenus en 1996. Pour faire une estimation prudente de la concentration dans l'environnement, on a retenu l'hypothèse selon laquelle tous les rejets avaient eu lieu dans le sud de l'Ontario. Kane (1993) a comparé les concentrations mesurées dans l'environnement de cinq produits chimiques industriels et de six pesticides avec les concentrations prédites par le modèle ChemCAN pour les mêmes substances. Soixante pour cent des concentrations mesurées sur le terrain différaient de moins d'un ordre de grandeur des valeurs prédites et 75 % en différaient de moins de deux ordres de grandeur. La concentration maximale de 2-butoxyéthanol dans 29 échantillons d'eau potable en Ontario était de 5,0 µg/L, en deçà d'un ordre de grandeur de la VESEO. Dans la seule étude étrangère pertinente relevée, la concentration dans une rivière polluée du Japon pouvait atteindre 5,68 mg/L, à peu près équivalente à la VCT et deux ordres de grandeur au-dessus de la VESEO. Cette étude date cependant de 1981.

On n'a pas trouvé de renseignements sur la toxicité du 2-butoxyéthanol pour les organismes du sol ou les organismes terrestres par le truchement de l'exposition atmosphérique. Une estimation de la concentration posant un danger pour les espèces benthiques a servi à évaluer le risque pour les organismes du sol. Les résultats d'études de la toxicité par inhalation, pour lesquelles on a employé des souches de rats et de souris de laboratoire, ont servi à évaluer les risques pour les organismes terrestres. On ne peut relier directement les résultats de ces essais (altérations hématologiques indicatrices d'une anémie hémolytique) à la protection de la faune. Il se peut, cependant, que les altérations hématologiques agissent sur la capacité des espèces de se nourrir ou d'échapper à leurs prédateurs. Pour tenir compte de cette incertitude, on a appliqué des coefficients pour évaluer le risque et calculer les VESEO.

Les quotients prudents de risque étaient petits pour tous les paramètres ultimes de l'évaluation des effets sur l'environnement. Donc, malgré quelques lacunes dans les données sur les concentrations du 2-butoxyéthanol dans le milieu et sur les effets du composé sur les organismes du sol et la faune terrestre, les données disponibles suffisent à l'évaluation du risque pour l'environnement au Canada.

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie

Le 2-butoxyéthanol ne détruit pas l'ozone stratosphérique et il est très peu susceptible de contribuer aux changements climatiques. Son potentiel de création d'ozone photochimique (smog) est modéré, mais, étant présent en faibles quantités dans l'atmosphère, il n'est pas susceptible de contribuer notablement au phénomène comme les autres substances à l'origine du smog.

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine

3.3.1 Estimation de l'exposition possible chez les humains

Les données que l'on possède sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les divers milieux au Canada et sur lesquelles on peut se fonder pour estimer l'exposition de la population se bornent à l'atmosphère et à l'eau potable. Ces données sont davantage limitées par l'absence de valeurs fiables, quantitatives et représentatives pour les concentrations dans l'air intérieur des habitations, bien que les renseignements disponibles soient suffisants pour indiquer que ces concentrations sont supérieures à celles dans l'air ambiant.

Par conséquent, surtout afin de déterminer la contribution relative à la dose totale des rares milieux pour lesquels il existait des données utiles, des estimations ponctuelles de la dose journalière moyenne (par rapport à la masse corporelle) ont été effectuées (tableau 3). Ces estimations sont fondées sur les données peu nombreuses ayant trait aux concentrations moyennes dans l'air ambiant, l'air intérieur et l'eau potable, signalées dans l'étude canadienne de l'exposition dans plusieurs milieux (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998) ainsi que sur les valeurs de référence de la masse corporelle du débit respiratoire et de la consommation journalière d'eau potable de six groupes d'âge de la population canadienne. Même si la confiance dans les résultats de l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux est faible, en raison des carences méthodologiques (décrites à la section 3.3.5), il s'agit de l'une des seules études où l'exposition dans l'air intérieur des habitations, le principal milieu probable de l'exposition de la population générale (autre que celle due à l'utilisation de produits de consommation), a été caractérisée; c'est aussi la seule étude où l'on a tenté de caractériser l'exposition représentative de la population générale du Canada. Les concentrations moyennes qui y ont été mesurées dans l'air intérieur dont le degré de confiance dans la quantification est faible, sont semblables à l'unique valeur décelée dans la seule autre étude relevée où un nombre limité d'échantillons d'air intérieur prélevés dans des habitations en Italie ont été analysés (limite de détection non spécifiée). Dans les études bien documentées réalisées dans d'autres pays, les concentrations moyennes dans l'air des bureaux étaient plus faibles, mais les concentrations maximales étaient souvent plus élevées (voir les sections 2.3.2.2 et 2.3.2.3). Les hypothèses suivantes permettent d'estimer à 0,47 µg/kg de m.c. par jour l'absorption cutanée de 2-butoxyéthanol à partir de l'air : coefficient de perméabilité (K_p) moyen : 3 cm/h (Corley *et al.*, 1997; exposition à raison de 21 heures par jour (DHM, 1998) jusqu'à une concentration moyenne de 27,5 µg/m^3 dans l'air intérieur (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998); surface totale moyenne de l'épiderme d'un adulte : 19 400 cm^2 (DHM, 1998); poids corporel moyen d'un adulte : 70,9 kg (DHM, 1998). Cette absorption cutanée ressemble grosso modo à l'absorption par inhalation de 2-butoxyéthanol présent dans l'air ambiant à une concentration moyenne de 8,4 µg/m^3 (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998) à raison de 3 heures par jour (c.-à-d. de 0,2 µg/kg de m.c. par jour pour le groupe d'âge des adultes dont il est question au tableau 3).

Comme on ne possède aucune donnée de surveillance, il est impossible de déterminer la contribution des aliments à la dose globale de 2-butoxyéthanol. Cependant, ce composé est principalement libéré dans l'atmosphère

TABLEAU 3 Dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population

Voie d'exposition	Dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population (µg/kg de m.c./j)					
	0 à 6 mois [1]	7 mois à 4 ans [2]	5 à 11 ans [3]	12 à 19 ans [4]	20 à 59 ans [5]	60 et plus [6]
Air ambiant [7]	0,3	0,6	0,5	0,3	0,2	0,2
Air extérieur [8] (inhalation)	6,7	14	11	6,4	5,5	4,8
Eau potable [9]	0,02 [10]	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Total partiel	**7,0**	**15**	**12**	**6,7**	**5,7**	**5,0**

[1] Par hypothèse, pesant 7,5 kg, et, quotidiennement, buvant 0,8 L d'eau et respirant 2,1 m³ d'air (DHM, 1998).

[2] Par hypothèse, pesant 15,5 kg, et, quotidiennement, buvant 0,70 L d'eau et respirant 9,3 m³ d'air (DHM, 1998).

[3] Par hypothèse, pesant 31,0 kg, et, quotidiennement, buvant 1,1 L d'eau et respirant 14,5 m³ d'air (DHM, 1998).

[4] Par hypothèse, pesant 59,4 kg, et, quotidiennement, buvant 1,2 L d'eau et respirant 15,8 m³ d'air (DHM, 1998).

[5] Par hypothèse, pesant 70,9 kg, et, quotidiennement, buvant 1,5 L d'eau et respirant 16,2 m³ d'air (DHM, 1998).

[6] Par hypothèse, pesant 72,0 kg, et, quotidiennement, buvant 1,6 L d'eau et respirant 14,3 m³ d'air (DHM, 1998).

[7] Dose par inhalation seulement fondée sur la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans les échantillons d'air ambiant prélevés à l'extérieur de 50 habitations du Canada, c'est-à-dire 8,4 µg/m³ (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On a posé que la concentration était de 0,42 µg/m³ (la moitié de la limite de détection de 0,84 µg/m³) dans les échantillons où le composé n'a pas été décelé. On a aussi posé que chaque groupe d'âge passait en moyenne 3 h/j à l'extérieur.

[8] Dose par inhalation seulement fondée sur la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'air intérieur prélevés dans des habitations du Canada, c'est-à-dire 27,5 µg/m³ (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On a posé que la concentration était de 0,42 µg/m³ (la moitié de la limite de détection de 0,84 µg/m³) dans les échantillons où le composé n'a pas été décelé. On a aussi posé que chaque groupe d'âge passait en moyenne 21 h/j à l'intérieur.

[9] D'après la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'eau potable prélevés dans des habitations du Canada, c'est-à-dire 0,21 µg/L (limite de détection de 0,02 µg/L; fréquence de détection de 0,68) (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On a posé pour les échantillons de concentration indécelable que celle-ci était de 0,01 µg/L (la moitié de la limite de détection de 0,02 µg/L).

[10] Dans l'hypothèse selon laquelle les nourrissons étaient exclusivement nourris au lait maternisé et qu'ils en consommaient 800 mL, préparé avec l'eau du robinet (DHM, 1998).

Nota : Faute de données suffisantes, on n'a pas pu estimer la dose attribuable au sol ou à la nourriture.

par l'industrie et par sa volatilisation à partir des produits de consommation. Il est très peu susceptible de passer de l'air aux aliments, en raison de sa très faible valeur de log K_{oa} (0,84), de son faible coefficient de bioconcentration et de sa faible constante de la loi d'Henry. En fait, d'après ses propriétés physico-chimiques, sa principale source dans les aliments est probablement l'eau, dans laquelle les concentrations signalées sont très faibles. (Très soluble, le composé devrait se maintenir dans ce milieu s'il y est libéré ou s'il y est distribué.) En outre, si l'on estimait la dose attribuable aux aliments d'après les concentrations prédites chez les animaux et les végétaux terrestres par le modèle de fugacité, ces valeurs seraient plus de 100 fois inférieures à la dose moyenne de l'adulte ordinaire, estimée provenir de l'air intérieur, d'après les données de l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux. L'exposition au 2-butoxyéthanol dans le sol est susceptible d'être négligeable par rapport à celle que l'on attribue à l'air intérieur, d'après les formes de rejet et les quantités relativement faibles ingérées.

L'exposition directe au 2-butoxyéthanol par inhalation ou voie cutanée peut être due à l'utilisation de divers produits de consommation renfermant la substance. Pour estimer les concentrations dans l'air intérieur résultant de l'utilisation de plusieurs produits de nettoyage examinés par Santé Canada (Cao, 1999; Zhu *et al.* 2001), on s'est servi des facteurs d'émission calculés à partir des concentrations d'équilibre mesurées dans des chambres d'émission. Si l'on présume que le volume de la pièce est normal, que le débit d'échange d'air est modéré et que le scénario d'utilisation des produits est standard, la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol pendant les 60 premières minutes suivant l'application varie de 2,8 mg/m^3, dans le cas d'un nettoyant pour le verre, à 62 mg/m^3 pour un nettoyant tout usage en aérosol (voir le tableau 4). Ce tableau indique aussi les valeurs de l'absorption journalière de ce composé par inhalation et par voie cutanée associée à six tâches ordinaires d'entretien ménager comportant l'utilisation de ces nettoyants pour le verre et en aérosol. Comme ces produits sont principalement utilisés par des adultes, on n'a calculé l'exposition que pour ce groupe d'âge. (Les écarts entre les doses attribuables à un milieu donné, d'un groupe d'âge à l'autre, par suite d'écarts propres à l'âge, seraient en tout cas faibles par rapport à la variation de l'exposition aux diverses sources.) On présume que les produits de nettoyage mouillent les mains au cours des diverses tâches auxquelles ils servent.

Afin de caractériser les diverses estimations pouvant résulter de l'utilisation des données disponibles, cinq méthodes différentes ont été employées pour calculer l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol présent dans les produits de nettoyage : (1) la méthode non stationnaire axée sur le coefficient de perméabilité (K_p) mesuré, (2) la méthode axée sur les mesures du flux, (3) la méthode stationnaire axée sur le K_p mesuré, (4) la méthode non stationnaire axée sur le K_p calculé, et (5) la méthode axée sur l'absorption à 100 % à partir d'une pellicule mince. Ces méthodes sont fondées sur celles recommandées dans la publication de l'U.S. EPA (1992), sauf la dernière, qui provient de Versar Inc. (1986). L'application de chacune de ces méthodes au calcul de l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol à partir des produits de nettoyage est décrite en détail dans la documentation complémentaire concernant les effets sur la santé pour la présente évaluation (Santé Canada, 2001). Les estimations de l'absorption cutanée figurant au tableau 4 sont fondées sur la méthode non stationnaire axée sur un K_p de 0,0014 cm/h calculé au moyen de l'équation de Guy et Potts (1993), qui établit une relation entre K_p, log K_{ow} et la masse moléculaire; cette méthode a été jugée préférable parce que les décalages ou le temps nécessaire pour atteindre l'état stationnaire ne sont pas très différents de la durée de chacune des tâches modélisées et en raison des limitations des données disponibles sur la mesure de l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol*. Le K_p calculé était du même ordre de grandeur que le K_p mesuré dans une étude *in vivo* où des cobayes ont été exposés par voie cutanée à des solutions de 2-butoxyéthanol (Johanson et Fernström, 1988) et inférieur à cinq fois les valeurs calculées et mesurées pour le 2-éthoxyéthanol (U.S. EPA, 1992), un composé de structure similaire. Les doses absorbées par voie cutanée calculées par les diverses méthodes sont assez semblables dans tous les cas, et elles diffèrent d'un facteur allant de 9 à 32, selon le produit de nettoyage modélisé.

On a calculé que la dose journalière globale (les doses réunies pour toutes les tâches) par inhalation variait de 0,074 à 0,186 mg/kg de m.c. par jour pour les nettoyants tout usage en aérosol, et de 0,004 à 0,006 mg/kg de m.c. par jour pour les nettoyants pour le verre, si l'on présume que l'utilisateur est exposé seulement

* Les trois premières méthodes, axées sur le K_p mesuré (0,012 cm/h) dans une étude *in vivo* où des cobayes ont été exposés par voie cutanée à des solutions contenant de 5 à 10 % de 2-butoxyéthanol (Johanson et Fernström, 1988), ont été jugées moins convenables pour l'estimation de l'absorption cutanée en raison de leur grande variabilité, du manque de données relatives à la relation dose-réponse ou des concentrations en solution qui, dans cette étude, étaient beaucoup plus élevées comparativement aux produits de nettoyage modélisés.

TABLEAU 4 Estimations de l'exposition au 2-butoxyéthanol par inhalation et par voie cutanée due à l'utilisation de produits d'entretien ménager

Produits[1]	N° de tâche[2]	Concentration de 2-butoxyéthanol		Durée moyenne des tâches[3] (heures/tâche)	Fréquence moyenne des tâches[4] (tâches/jour)	Estimation de l'exposition par occurence (mg/tâche)		Estimation de l'exposition par jour (mg/tâche)	
		Dans le produit[5] (mg/cm³)	Dans l'air ambiant[6] (mg/m³)			Voie cutanée[7]	Inhalation[8]	Voie cutanée[9]	Inhalation[9]
Nettoyant en aérosol #1	1	37,2	62	0,87	0,0329	36,4	70,1	0,017	0,032
	2			0,42	0,1316	25,3	33,8	0,047	0,063
	3			0,57	0,0658	29,5	45,9	0,027	0,043
	4			0,32	0,1316	22,1	25,8	0,041	0,048
	1–4			**les quatre tâches**		–	–	**0,132**	**0,186**
Nettoyant en aérosol #2	1	12,8	25	0,87	0,0329	12,5	28,3	0,006	0,013
	2			0,42	0,1316	8,7	13,6	0,016	0,025
	3			0,57	0,0658	10,1	18,5	0,009	0,017
	4			0,32	0,1316	7,6	10,4	0,014	0,019
	1–4			**les quatre tâches**		–	–	**0,045**	**0,074**
Nettoyant pour le verre #1	5	8,7	4,7	2,12	0,0109	14,8	13,0	0,002	0,002
	6			0,40	0,1316	5,8	2,4	0,011	0,004
	5–6			**les deux tâches**		–	–	**0,013**	**0,006**
Nettoyant pour le verre #2	5	5,0	2,8	2,12	0,0109	8,5	7,7	0,001	0,001
	6			0,40	0,1316	3,3	1,5	0,006	0,003
	5–6			**les deux tâches**		–	–	**0,007**	**0,004**

[1] Ces articles font partie des produits ménagers achetés dans des points de vente au détail à Ottawa, Ontario, en 1998 et 1999 pour en analyser les émissions (Cao, 1999).

[2] Les tâches typiques des activités d'entretien ménager sont mentionnées dans U.S. EPA (1997) et comprennent 1) le nettoyage de l'extérieur des cabinets; 2) le nettoyage minutieux des comptoirs, 3) le nettoyage des salles de bain ou d'autres murs en mosaïque ou en céramique, 4) le nettoyage de l'extérieur des réfrigérateurs et d'autres appareils ménagers, 5) le nettoyage de l'intérieur des fenêtres et 6) le nettoyage d'autres surfaces de verre, comme les miroirs et les tables.

[3] La teneur en 2-butoxyéthanol de chaque produit a été déterminée dans le cadre du protocole d'analyse des émissions (Cao, 1999).

[4] Ces concentrations sont fondées sur les facteurs d'émission par Cao (1999) et prédites par un modèle de décroissance exponentielle (Santé Canada, 2001). Les estimations de la masse de produit par tâche (76 g/tâche pour le nettoyant tout usage en aérosol et 17 g/tâche pour le nettoyant en aérosol pour le verre) et de la superficie nettoyée par tâche (4,5 m² pour le nettoyant tout usage en aérosol et 2,3 m² pour le nettoyant en aérosol pour le verre) sont hypothétiques (Versar Inc., 1986). Il en est de même pour le volume de la pièce (17,4 m³) et le taux de renouvellement d'air (0,5 par heure).

[5] La durée moyenne des tâches, exprimée en minutes par occurrence (U.S. EPA, 1997), a été convertie en heures par tâche.

[6] La fréquence moyenne des tâches, exprimée en occurrences par mois (U.S. EPA, 1997), a été convertie en tâches par jour.

[7] Ces valeurs de l'absorption cutanée par occurrence (par tâche) ont été calculées par la méthode non stationnaire décrite dans U.S. EPA (1992). La valeur estimée du coefficient de perméabilité du 2-butoxyéthanol en solution aqueuse diluée, soit 0,0014 cm/h, (fondée sur la corrélation de Potts et Guy [1992] citée dans U.S. EPA [1992]) a été utilisée. La valeur des autres paramètres que nécessitent ces calculs est mentionnée dans U.S. EPA (1992). La teneur en 2-butoxyéthanol du produit et la durée de la tâche entrent aussi dans chaque calcul. Des cinq méthodes employées par Santé Canada (2001), c'est celle qui permet d'obtenir les estimations les plus faibles de l'absorption par voie cutanée.

[8] Calculé en présumant que le rythme respiratoire moyen d'un adulte accomplissant une activité peu intense est de 1,3 m³/h (Allan, 1995; U.S. EPA, 1997), que la concentration dans l'air ambiant est celle indiquée dans le tableau et la durée de la tâche (mg/tâche) = (m³/h)×(mg/m³)×(h/tâche).

[9] Exposition multipliée par le nombre d'occurrences et divisée par 70,9 kg, la masse corporelle présumée d'un adulte (DHM, 1998).

pendant la durée de la tâche, que la fréquence d'utilisation est moyenne, que les valeurs normales du rythme respiratoire sont compatibles avec une activité peu intense et que la masse corporelle de l'adulte est moyenne. (À noter que ces estimations reposent sur l'hypothèse que l'aérosol résultant d'une surpulvérisation n'est pas inhalé par l'utilisateur et que la quantité additionnelle de 2-butoxyéthanol présente naturellement dans l'air des habitations à la suite des activités de nettoyage et inhalée est relativement faible comparativement aux doses plus élevées résultant de l'utilisation active des produits.) L'absorption cutanée pendant l'accomplissement de ces tâches pourrait contribuer à une dose additionnelle de 0,045 à 0,132 mg/kg de m.c. par jour dans le cas des nettoyants tout usage, et de 0,007 à 0,013 mg/kg de m.c. par jour en ce qui concerne les nettoyants pour le verre, si l'on présume qu'il y a contact avec la paume des deux mains, que le K_p calculé est de 0,0014 cm/h, et que la méthode non stationnaire est employée. Ces chiffres indiquent donc que l'inhalation et la pénétration percutanée contribuent de façon importante à l'absorption de 2-butoxyéthanol pendant l'utilisation de produits domestiques contenant cette substance.

Il est à noter que les valeurs de l'exposition au 2-butoxyéthanol résultant de l'utilisation de produits de consommation ont été calculées seulement pour le petit nombre de produits examinés par Santé Canada et que l'exposition à la substance peut aussi avoir lieu pendant l'utilisation de divers autres types de produits, tel qu'indiqué à la section 2.3.2.9. Les publications fournissent peu de renseignements sur les valeurs mesurées de l'exposition humaine aux produits de consommation. Norbäck *et al.* (1995, 1996) ont signalé que les échantillons d'air individuel prélevés dans le périmètre de respiration de peintres suédois employant des peintures à l'eau dans des conditions « normales » renfermaient une concentration moyenne de 59 µg de 2-butoxyéthanol/m³ (maximum, 730 µg/m³). Dans les échantillons d'air individuel et aréolaires prélevés chez des nettoyeurs d'une école australienne qui utilisaient une solution diluée d'un produit contenant 1 % de 2-butoxyéthanol, les concentrations de cette substance étaient inférieures aux limites de détection (3,4 et 1,0 mg/m³ respectivement) (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 1996). En France, des laveurs de vitres de bureaux ont été exposés à des concentrations de 2-butoxyéthanol variant entre <0,3 et 0,7 ppm (<1,5 et 3,4 mg/m³) lorsqu'ils ont utilisé des nettoyants en aérosol contenant 0,9 ou 9,8 % de la substance (Vincent *et al.*, 1993).

3.3.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine

On a relevé peu de données sur les effets possibles du 2-butoxyéthanol chez les humains. Même si l'on a observé des effets sur le sang de travailleurs exposés et des effets dus à plusieurs cas d'exposition accidentelle (Rambourg-Schepens *et al.*, 1988; Gijsenbergh *et al.*, 1989; Bauer *et al.*, 1992; Haufroid *et al.*, 1997), la caractérisation des risques du 2-butoxyéthanol pour la santé se fonde principalement sur des études avec animaux de laboratoire, en raison des lacunes des études portant sur les humains.

3.3.2.1 Effets hématologiques

La majorité des études toxicologiques du 2-butoxyéthanol ont été effectuées sur des rats, chez qui le tissu le plus sensible est le sang. On a observé chez cette espèce une altération des paramètres hématologiques caractéristique de l'anémie hémolytique à la suite d'une exposition aiguë, brève, subchronique ou chronique à la substance par inhalation, ingestion ou voie cutanée (Carpenter *et al.*, 1956; Dodd *et al.*, 1983; Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem *et al.*, 1987; NTP, 1989). Dans certaines de ces études, les effets semblaient réversibles après la fin de l'exposition, la gravité des altérations hématologiques diminuant en fonction du temps écoulé après l'exposition (Grant *et al.*, 1985; Krasavage, 1986; NTP, 1989; Ghanayem *et al.*, 1992). De même, les résultats de deux études selon lesquelles les effets hématologiques étaient moins graves chez les rats ayant été exposés au 2-butoxyéthanol

avant son administration que chez les rats n'ayant reçu que les doses subséquentes ont porté à croire à un phénomène de tolérance ou d'autoprotection, bien que l'effet protecteur ait diminué avec l'augmentation du temps entre les expositions. En outre, la saignée pratiquée sur les rats, avant l'exposition aiguë, a atténué la gravité de l'hématotoxicité (Ghanayem *et al.*, 1992; Sivarao et Mehendale, 1995). Ces données portent à croire que les vieux érythrocytes sont plus sensibles aux effets du 2-butoxyéthanol (ce qui a également été démontré dans des études *in vitro*); lorsqu'ils sont remplacés par des cellules jeunes, plus résilientes, la gravité de la réaction hématotoxique diminue.

Cependant, cette réversibilité ou autoprotection est probablement limitée, puisqu'on ne l'a pas observée chez les rats exposés à répétition au 2-butoxyéthanol sur de plus longues durées. Chez les rats exposés 13 semaines par l'eau potable, les symptômes de l'anémie hémolytique régénératrice subsistaient à la fin de l'étude, chez les femelles exposées à toutes les doses (NTP, 1993). On a aussi observé des effets semblables, chez la même souche de rats exposés par inhalation pendant 14 semaines au composé, à toutes les concentrations utilisées, d'après les résultats d'études effectuées par le NTP (1998). L'anémie a été considérée comme macrocytaire, normochrome et régénératrice. D'autres indicateurs de l'anémie régénératrice, notamment l'intensification de l'hématopoïèse, l'hémosidérose du foie et des reins ainsi que l'hyperplasie de la moelle osseuse, ont également été observés chez les deux sexes; on a aussi observé chez les femelles exposées aux fortes concentrations une thrombose, probablement associée à une hémolyse aiguë grave. En outre, dans le compte rendu de l'étude sur les effets chroniques effectuée par le NTP (1998), dans laquelle on a exposé des rats au 2-butoxyéthanol par inhalation pendant jusqu'à deux ans, l'anémie hémolytique était évidente chez les sujets contrôlés à intervalles réguliers pendant jusqu'à 12 mois. L'anémie, qui cette fois encore, était caractérisée comme macrocytaire, normochrome et régénératrice, a été observée à toutes les concentrations; la gravité des effets augmentait avec le degré d'exposition, sans s'améliorer sensiblement dans le temps.

On a aussi observé les effets hématologiques du 2-butoxyéthanol chez d'autres animaux de laboratoire. Chez les souris, on a observé, après une courte exposition par voie orale, une baisse du nombre d'érythrocytes (Nagano *et al.*, 1979, 1984), tandis que l'on a signalé l'altération des paramètres hématologiques dans des études subchroniques et chroniques de l'exposition par inhalation (NTP, 1998), bien que, comme on l'a déjà mentionné, les souris semblent moins sensibles que les rats à l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol. On a aussi constaté des effets hématologiques dans des études limitées, de courte durée, ayant porté sur des lapins, des chiens et des singes (Carpenter *et al.*, 1956; Truhaut *et al.*, 1979; Union Carbide, 1980; Tyl *et al.*, 1984), mais les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les différences de sensibilité entre les espèces. En général, on n'a observé ces effets qu'aux doses supérieures à celles qui provoquaient des effets semblables, mais plus graves, chez les rats.

Il semble aussi que le sang soit un tissu cible vulnérable chez les jeunes rats et les jeunes souris ayant déjà été exposés *in utero* au 2-butoxyéthanol. On a signalé des effets hématologiques chez les fœtus de rats exposés à des doses qui étaient également hématotoxiques pour les mères (NTP, 1989), tandis que l'on a supposé que l'augmentation de la mortalité fœtale chez les souris (Heindel *et al.*, 1990) était due à l'anasarque fœto-placentaire, associée à une anémie grave provoquée par le 2-butoxyéthanol ou son métabolite, l'ABA, ayant traversé le placenta (Atkins, 1999); cependant, dans cette étude, on n'a présenté aucune description de la cause possible de cette mortalité fœtale.

Compte tenu de la vaste base de données indiquant l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol pour de nombreux animaux de laboratoire et compte tenu des preuves peu nombreuses

d'altération des paramètres hématologiques chez les êtres humains exposés au travail ou accidentellement, on considère que le 2-butoxyéthanol est probablement hématotoxique pour les humains. Bien que limitées, les données des études toxicocinétiques et comparatives *in vitro* portent à croire que les humains peuvent être moins sensibles que les rats — à l'hématotoxicité provoquée par le composé (même si peu de données ont été relevées au sujet de la sensibilité individuelle chez les humains), une espèce qui, du moins d'après les résultats d'études *in vivo*, semble la plus sensible de tous les animaux examinés.

3.3.2.2 Autres effets non néoplasiques

Les autres organes cibles des effets du 2-butoxyéthanol chez diverses espèces (rats, souris, lapins ou cobayes) après exposition aiguë, à court terme ou à long terme (Carpenter *et al.*, 1956; Truhaut *et al.*, 1979; Krasavage, 1986; Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem *et al.*, 1987; NTP, 1993, 1998) sont notamment le foie, les reins, la rate et la moelle osseuse. Beaucoup d'effets observés, comme l'hémosidérose, l'augmentation de l'hématopoïèse et de la cellularité ainsi que l'hémoglobinurie, sont considérés comme secondaires ou sont causés par l'anémie hémolytique (NTP, 1998), tandis que d'autres effets, comme la modification du poids relatif des organes et certaines altérations histopathologiques, surviennent uniquement aux doses qui se sont aussi révélées hémolytiques. Bien que des altérations cytoplasmiques aient été observées dans le foie de rats mâles exposés de façon subchronique à des doses orales inférieures à celles qui ont provoqué l'altération des paramètres sanguins (et bien que ces doses aient été hématotoxiques pour les femelles), ces effets peuvent avoir été reliés à l'induction d'enzymes participant au métabolisme du 2-butoxyéthanol (NTP, 1993).

Le préestomac a aussi été une cible critique pour la toxicité du 2-butoxyéthanol chez les souris. Dans l'étude chronique chez les souris, on a observé une incidence accrue de l'inflammation, de l'hyperplasie épithéliale ou des ulcérations à toutes les concentrations utilisées (les femelles étant plus sensibles que les mâles) après inhalation, avec manifestation de la proportionnalité des tendances à la concentration, pour ce qui concerne l'incidence et la gravité des lésions du préestomac chez les femelles; on a aussi observé ces effets chez des souris et des rats exposés de façon subchronique à des concentrations supérieures qui ont également provoqué des altérations hématologiques (NTP, 1998). Ces effets sur le préestomac concordent aussi avec les lésions néoplasiques de cet organe chez les souris. On n'a pas relevé de données pertinentes permettant de quantifier les variations interspécifiques possibles de la sensibilité à ces effets.

Dans les études de la toxicité éventuelle du 2-butoxyéthanol pour le développement des rats, des souris ou des lapins, on a généralement observé des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ou des difformités uniquement aux doses toxiques pour les mères ou à des doses supérieures (Hardin *et al.*, 1984; Schuler *et al.*, 1984; Wier *et al.*, 1987; NTP, 1989; Heindel *et al.*, 1990). De même, on n'a observé des effets sur la capacité de reproduction des femelles ou sur les organes mâles et femelles de la reproduction (mais en considérant que certains de ces effets n'avaient pas d'importance biologique) qu'aux doses ou aux concentrations associées à une forte mortalité ou supérieures à celles qui provoquaient l'hématotoxicité (Heindel *et al.*, 1990; NTP, 1993, 1998).

D'après les quelques données disponibles, le 2-butoxyéthanol ne semble pas provoquer d'effets immunologiques aux doses inférieures à celles qui correspondent à l'hématotoxicité ni d'autres effets négatifs (Exon *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1992). Les données sur les effets potentiels du 2-butoxyéthanol sur le système nerveux ne sont pas suffisantes pour l'évaluation.

3.3.2.3 Cancérogénicité et génotoxicité

Dans les essais biologiques sur les effets chroniques, effectués par le NTP (1998), on n'a

observé d'augmentation sensible (et souvent très marginale) de l'incidence des tumeurs qu'aux concentrations supérieures testées (dans certains cas, uniquement après comparaison avec les témoins antérieurs). Il semble que les néoplasmes observés dans un organe (c'est-à-dire le préestomac) représentent une gradation par rapport aux effets non néoplasiques associés à l'inflammation et à la réaction locales. Bien que la relation possible entre ces lésions n'ait pas été examinée, on s'est assuré du fait que l'induction des tumeurs dans ce site ne participait pas d'une mutation de l'oncogène *H-ras* (codon 61), d'après l'examen des spectres de mutation dans les tumeurs de souris exposées et de souris témoins. On a conclu à une preuve de la cancérogénicité chez les souris (d'après l'incidence accrue des hémangiosarcomes du foie des mâles et des papillomes des cellules squameuses du préestomac des femelles), mais on a seulement considéré comme équivoques les preuves concernant les rates (d'après une augmentation marginale de l'incidence des phæochromocytomes bénins ou malins des glandes surrénales). L'information sur le mode d'apparition de ces tumeurs n'a pas été précisée.

Le pouvoir cancérogène apparemment faible du 2-butoxyéthanol correspond à l'observation équivoque de son pouvoir faiblement génotoxique *in vitro*. Les observations selon lesquelles le composé n'a pas provoqué la formation d'adduits de l'ADN en plusieurs sites de l'organisme des rongeurs exposés, mais qu'il a provoqué des aberrations mitotiques ou l'aneuploïdie (peut-être en raison de son interférence avec la formation des fuseaux) et a inhibé la communication intercellulaire, étayeraient l'hypothèse selon laquelle l'apparition de ces tumeurs peut ne pas occasionner l'interaction directe du 2-butoxyéthanol avec le matériel génétique. Cependant, on a obtenu des résultats positifs ou équivoques sur d'autres effets génétiques du composé et de ses métabolites. En outre, le 2-butoxyéthanol n'a pas été le promoteur de cellules cancérisées dans un essai sur une souris transgénique (Keith *et al.*, 1996). Vu les preuves peu nombreuses de la cancérogénicité du composé pour les rongeurs et de la génotoxicité *in vitro* (qui semblent ténues), le 2-butoxyéthanol est donc considéré comme peut-être faiblement cancérogène pour les humains.

3.3.3 Analyses de la relation entre l'exposition et la réponse

D'après les données dont on dispose, l'inhalation de l'air intérieur est une voie importante d'exposition au 2-butoxyéthanol, pour la population, particulièrement pour les utilisateurs de produits de consommation renfermant la substance. Comme la dose d'origine alimentaire est très incertaine (on n'a pas relevé de données de surveillance pertinentes), mais qu'on s'attend à ce qu'elle soit faible, tout comme les concentrations dans l'eau, principale source probable de la substance dans les aliments, les relations entre l'exposition et la réponse (effets sur la santé) n'ont été quantifiées que pour l'inhalation.

Vu la preuve suffisante de l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol apportée par les études à court et à long terme sur des animaux de laboratoire (la CMEO la plus faible était de 31,2 ppm, ou 151 mg/m^3), on a donc calculé les concentrations de référence de divers paramètres hématologiques en s'inspirant des études à long terme chez les animaux dans lesquelles on a présenté des données suffisantes sur la relation entre l'exposition et la réponse. Même si l'on juge que la pigmentation due à l'hémosidérose est consécutive à l'anémie hémolytique, des concentrations de référence ont aussi été établies en raison de l'incidence de cette pigmentation chez les rongeurs, puisque cet effet a aussi été observé chez les rats et les souris à des concentrations aussi faibles que 31,2 ppm; ces concentrations ont été calculées pour obtenir une mesure discrète des effets du 2-butoxyéthanol, surtout afin de les comparer à ceux fondés sur les données continues ayant trait aux paramètres hématologiques.

Bien qu'il ait été moins constamment observé, le préestomac était aussi un organe cible sensible chez les rongeurs exposés par inhalation

au 2-butoxyéthanol : des effets non néoplasiques ont été provoqués, dans une étude chronique avec des souris, à la concentration minimale essayée (62,5 mg/m^3) et à des concentrations supérieures, dans une étude des effets subchroniques chez les rats (≥250 ppm [≥ 1 208 mg/m^3]). L'exposition prolongée à 250 ppm (1 208 mg/m^3) ou plus a également coïncidé avec une augmentation notable de l'incidence des tumeurs du préestomac des souris. On a donc calculé une concentration de référence et une concentration tumorigène pour les effets non néoplasiques et néoplasiques du préestomac, respectivement.

On a observé, chez les souris mâles, à la concentration maximale (c'est-à-dire 250 ppm [1 208 mg/m^3] de 2-butoxyéthanol), une augmentation marginale, mais statistiquement significative, de l'incidence d'autres tumeurs, y compris d'hémangiosarcomes du foie et de carcinomes hépatocellulaires (NTP, 1998). La prépondérance de la preuve d'une association avec l'exposition au 2-butoxyéthanol est donc très faible, mais on a calculé des concentrations tumorigènes pour ces effets, principalement pour la comparaison avec les valeurs calculées pour d'autres paramètres de mesure.

D'après les données disponibles tirées des études à court et à long terme au moyen de divers animaux de laboratoire, d'études *in vitro* des cellules du sang d'animaux et d'humains, de même que de la toxicocinétique et de la métabolisation du 2-butoxyéthanol, les rats semblent l'espèce la plus sensible aux effets hématotoxiques de la substance. Les variations de la sensibilité à l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol sont bien corrélées avec celles de la formation et de l'élimination de l'ABA. Ces observations et des études supplémentaires dans lesquelles l'oxydation du 2-butoxyéthanol en ABA est inhibée montrent que ce métabolite est le principal agent des effets hématologiques attribués au 2-butoxyéthanol. Les principales voies métaboliques et l'élimination du 2-butoxyéthanol sont qualitativement semblables chez les rats, les souris et les humains, l'ABA étant un important métabolite circulant chez toutes les espèces et étant éliminé principalement par les reins. Cependant, si la prépondérance de la preuve indique que l'ABA est l'entité toxique que l'on croit, donc un substitut convenable pour l'extrapolation à d'autres espèces ou l'interpolation dans l'espèce (entre individus) du terme toxicocinétique du facteur d'incertitude pour la concentration admissible exempte d'effets hématologiques critiques (c'est-à-dire l'hémolyse), on ne connaît pas la pertinence de l'élimination systémique de l'ABA pour les lésions du préestomac des souris. On a donc calculé séparément les valeurs de ces deux effets, et on a inclus des coefficients de correction reliés au composé, pour lesquels les données sont suffisantes pour un de ces effets (hémolyse chez les rats), mais non pour l'autre (lésions du préestomac chez les souris femelles).

3.3.3.1 Effets hématologiques

Les études considérées comme convenant le mieux au calcul des concentrations de référence qui serviront à caractériser le risque d'effets hématologiques sur la santé humaine reliés à l'exposition au 2-butoxyéthanol dans l'environnement sont celles du NTP (1998), dans lesquelles on a exposé des rats et des souris à la substance pendant jusqu'à deux ans. En outre, on a établi les concentrations efficaces minimales de ces effets à partir de ces études. Dans ces dernières, on a exposé des groupes pouvant compter jusqu'à 50 rats mâles ou femelles F344/N, 6 heures par jour, à des concentrations de 0, de 31,2, de 62,5 ou de 125 ppm (0, 151, 302 ou 604 mg/m^3) pendant qu'on a exposé des groupes semblables de souris B6C3F$_1$ à des concentrations de 0, de 62,5, de 125 ou de 250 ppm (0, 302, 604 ou 1 208 mg/m^3). On a mesuré en plusieurs moments au cours des 12 premiers mois d'exposition divers paramètres hématologiques chez 10 animaux de chaque groupe. Ayant alors observé chez les deux espèces une évolution statistiquement significative de plusieurs paramètres, on a calculé les CR_{xx} pour ces effets, comme il est décrit plus loin. Les paramètres choisis pour l'analyse de la relation exposition-réponse correspondaient à des changements sensibles aux concentrations minimales d'exposition et à des signes d'une

tendance proportionnelle à la concentration. On ne présente ici les CR_{05} que pour les mesures effectuées au moment le plus tardif (c'est-à-dire à 12 mois), bien que, pour les paramètres ayant sensiblement varié antérieurement, on ait aussi calculé les CR_{05}, pour examiner l'influence de la durée sur les estimations des propriétés de la substance.

Pour ces paramètres hématologiques (c'est-à-dire les paramètres de mesure à variation continue), la CR_{05} se définit comme la concentration correspondant à une augmentation de 5 % du risque absolu d'observation d'une réponse « négative ». À cette fin, on utilise la méthode « hybride » de Crump (1995) pour définir comme *négative* la réponse à laquelle 5 % du groupe témoin serait anormal. La probabilité de réponse négative est ensuite modélisée, par opposition à la modélisation de la réponse moyenne. L'avantage de cette méthode réside dans la possibilité de calculer la CR_{05} par la même formule que celle qui sert aux données discrètes.

On a ajusté le modèle de Weibull à chacun des paramètres de mesure, en utilisant BENCH_C (Crump et Van Landingham, 1996) :

$$P(d) = p_0 + (1 - p_0)\left[1 - e^{-(\beta d)^k}\right]$$

où d est la dose; $P(d)$, la probabilité de réponse négative à la dose d; k, β et p_0, les paramètres à estimer. On a ensuite calculé la CR_{05} comme étant la concentration C telle que

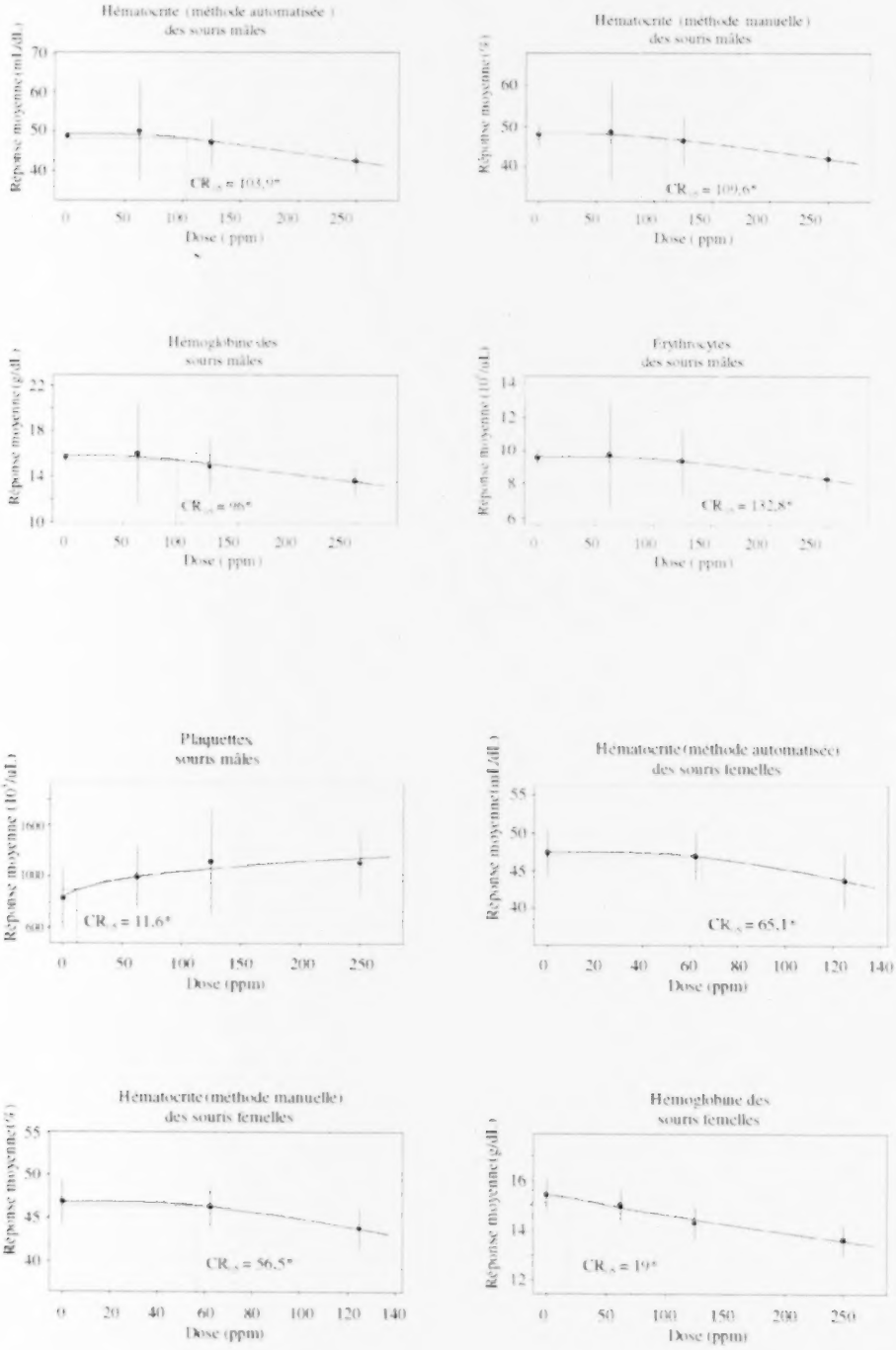
$$P(C) - P(0) = 0{,}05$$

Les données et les courbes ajustées se trouvent à la figure 1. On a évalué le manque d'ajustement du modèle par un test F. Si p est inférieur à 0,05, le modèle manque d'ajustement. Les CR_{05} et les résultats de l'ajustement du modèle sont présentés aux tableaux 5 (souris) et 6 (rats). Bien que l'on ait calculé les CR_{05} à partir d'études dans lesquelles la durée d'exposition a été inférieure à la durée de vie des animaux, on n'a pas estimé qu'il fallait prolonger l'exposition sur deux ans (comme on le fait pour de nombreux effets chroniques), parce que les cellules sanguines se forment, vieillissent et disparaissent dans un laps de temps plus court. On a cependant corrigé les valeurs pour tenir compte de l'exposition non continue (6 h par jour, 5 jours par semaine) par multiplication par 6/24 × 5/7 (valeurs corrigées présentées dans les tableaux).

Le modèle s'est révélé manquer d'ajustement pour l'hématocrite manuel et automatique et pour les érythrocytes des souris femelles. L'inclusion d'un seuil n'a pas amélioré l'ajustement. On a donc supprimé le groupe exposé à la concentration maximale. Cela a doublé la CR_{05} estimée pour chaque effet, mais en réduisant à zéro le nombre de degrés de liberté pour l'évaluation du manque d'ajustement. La courbe modélisée passe exactement par chacune des données ponctuelles, de sorte que même si on ne peut pas effectuer un test de manque d'ajustement, l'ajustement est « parfait ». Sur les rats, on ne possédait de données que pour trois groupes d'exposition, de sorte que la courbe modélisée passait directement par les données ponctuelles, ce qui a entraîné un F de 0 et un p de 1.

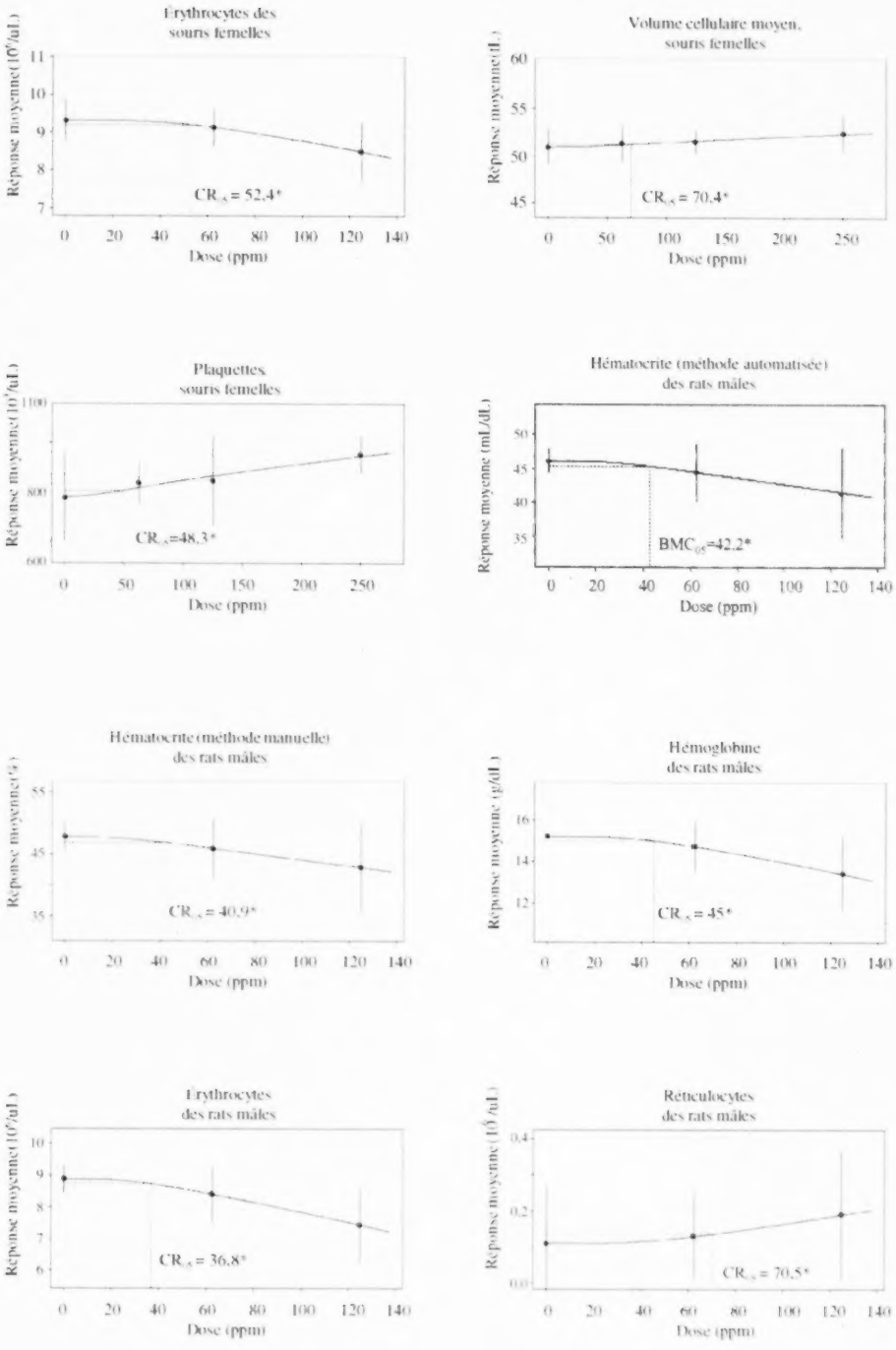
Aux tableaux 5 et 6, les CR_{05} des effets hématologiques varient de 1,1 à 13,2 ppm (5,3 à 63 mg/m^3) chez les rats et de 2,1 à 23,7 ppm (10 à 115 mg/m^3) chez les souris. Chez les rats, l'effet le plus sensible, uniquement d'après ces estimations du pouvoir des molécules, est l'augmentation de l'hémoglobine moyenne cellulaire, tandis que chez les souris, la CR_{05} minimale correspond à l'augmentation des plaquettes. En général, les CR_{05} de chaque paramètre sont inférieures chez les rats et supérieures chez les souris (en dépit d'exceptions chez les femelles), ce qui concorde avec l'observation de modifications statistiquement significatives à des concentrations inférieures chez les rats plutôt que chez les souris. De même, les CR_{05} étaient généralement inférieures chez les

FIGURE 1 Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets hématologiques chez les souris et les rats



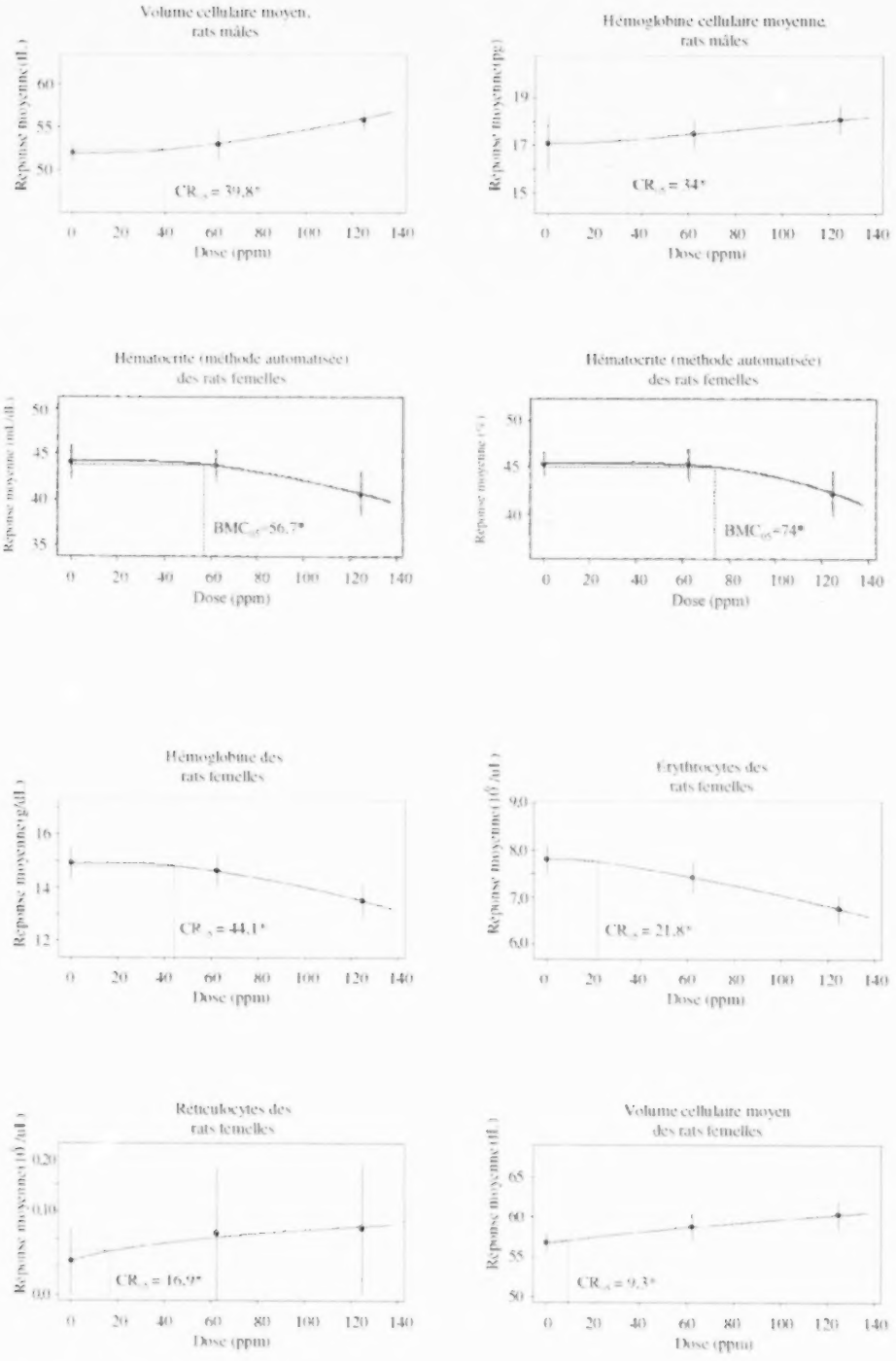
* CR_5 non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

FIGURE 1 (suite)



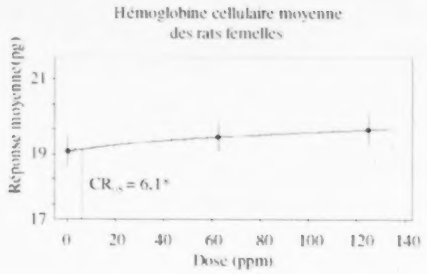
* CR$_A$ non corrigée pour l'administration de doses non constantes

FIGURE 1 (suite)



* CR_x non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

FIGURE 1 (suite)



* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

rates plutôt que les rats, conformément aux écarts observés de l'élimination du métabolite que l'on croit actif, l'ABA, chez les femelles, ainsi qu'à des modifications significatives qui surviennent plus tôt chez les femelles. En outre, bien que l'on ne les présente pas ici, les CR_{05} découlant de mesures effectuées à 3 et à 6 mois d'exposition sont plus basses chez les rates que chez les rats.

On a établi une CA d'après les CR_{05} des effets hématologiques chez les rats, en tenant quantitativement compte des variations interspécifiques de la cinétique et de la dynamique.

On a publié deux modèles pharmacocinétiques fondés sur des données physiologiques où l'assimilation et la métabolisation du 2-butoxyéthanol ainsi que les concentrations circulantes et l'excrétion rénale de l'ABA sont incluses : ceux de Corley *et al.* (1994) et de Lee *et al.* (1998). L'extrapolation des modèles à l'espèce humaine se fonde en grande partie sur l'ajustement (par élévation à la puissance 0,7 de la masse corporelle de l'individu) des paramètres métaboliques et sur les écarts physiologiques convenables dans la masse des organes et le débit sanguin; ces valeurs ont été tirées des publications ou calculées soit expérimentalement, soit en ajustant les simulations aux données expérimentales. Le modèle de Corley *et al.* (1994 et 1997) comprenait les poumons, les tissus perfusés rapidement et lentement, les lipides, la peau, les muscles, le tube digestif et le foie pour le 2-butoxyéthanol et l'ABA. Dans la plus récente version du modèle, Corley *et al.* (1997) ont fixé à zéro les métabolites autres que l'ABA et inclus le débit sanguin variable ainsi que les données humaines sur l'absorption de la vapeur par voie cutanée. Le modèle de Lee *et al.* (1998) comprenait des compartiments distincts pour les reins et la rate; les muscles étaient dans le compartiment pour les tissus perfusés lentement. Corley *et al.* (1994 et 1997) ont légèrement amélioré l'ajustement pour les rats plus âgés en augmentant le volume du compartiment pour les lipides et en diminuant le taux d'élimination rénale, dont on croit qu'ils changent fréquemment chez les rats vieillissants. Le modèle de Lee *et al.* (1998) a aussi été conçu pour décrire la toxicocinétique du 2-butoxyéthanol et de l'ABA chez différentes espèces à la suite d'une exposition répétée à long terme, et des ajustements y ont été incorporés pour tenir compte des différences entre les rats et les rates ainsi que des changement reliés à l'âge afin de mieux simuler les données chez les souris. Dans le cas des deux modèles, les concentrations simulées de 2-butoxyéthanol et d'ABA dans le sang humain ainsi que les concentrations d'ABA dans l'urine concordent raisonnablement bien avec les données présentées dans les études portant sur la toxicocinétique du 2-butoxyéthanol chez les humains (p. ex., Johanson, 1986 et 1988; Johanson et Johnsson, 1991).

TABLEAU 5 CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les souris

	CR_{05} (ppm)	*l.i.c. à* 95 % (ppm)	*F*	degrés de liberté	*p*
Souris mâles					
Hématocrite (autom.)	18,6	9,1	1,13	1,35	0,30
Hématocrite (manuel)	19,6	8,9	0,51	1,35	0,48
Hémoglobine	17,1	7,2	0,88	1,35	0,35
Étrythrocytes	23,7	9,4	0,19	1,35	0,66
Plaquettes	2,1	1,0	1,89	1,35	0,18
Souris femelles					
Hématocrite (autom.)[1]	11,6	6,1	0	0,36	1,00
Hématocrite (manuel)[1]	10,1	5,3	0	0,36	1,00
Hémoglobine	3,4	1,6	2,54	1,36	0,12
Étrythrocytes[1]	9,4	4,9	0	0,36	1,00
Volume cellulaire moyen	12,6	2,4	0,34	1,36	0,56
Plaquettes	8,6	1,9	1,82	1,36	0,19

[1] On élimine le groupe exposé à la dose maximale afin de supprimer le fléchissement dans le rapport entre la dose et la réponse.

Cependant, un certain nombre d'hypothèses non vérifiées contribuent à l'incertitude que comporte l'utilitisation du modèle pour l'extrapolation interspécifique et les extrapolations des doses fortes aux faibles doses. Afin de réduire au minimum le nombre de paramètres exigeant une vérification expérimentale, on présume que l'élimination rénale de l'ABA se fait par sécrétion saturable des tubes rénaux et est limitée par la liaison des protéines plasmatiques. Bien que les données disponibles prouvent que l'ABA est secrété par les reins des rats, les modèles ne semblent pas permettre une simple filtration glomérulaire de l'ABA non lié aux protéines et, ce qui est plus important encore, ils ne prévoient pas une éventuelle réabsorption, en fonction du pH, par le tube rénal. Ce dernier phénomène peut bien expliquer la dépendance apparente à la dose dans l'élimination de l'ABA, si l'accumulation de ce métabolite devait mener à une acidose métabolique, qui réduirait alors l'élimination du composé par les reins.

On peut donc justifier l'emploi des résultats modélisés, comme base convenable de l'extrapolation interspécifique de la composante toxicocinétique des coefficients d'ajustement pour le calcul de la CA, surtout par leur validation mathématique. En fait, en raison des hypothèses biologiques simplificatrices non validées, inhérentes aux modèles, notamment pour ce qui concerne l'élimination rénale du principal métabolite, l'ABA, on juge que ces modèles ajoutent peu à l'extrapolation des paramètres cinétiques de base tels que l'aire sous la courbe ou l'élimination (clairance), par unité de masse corporelle de l'individu élevée à la puissance 0,7. Il s'ensuit que la simple comparaison des aires sous la courbe pour les humains et les animaux de laboratoire, à l'égard du métabolite actif, est aussi instructive pour l'extrapolation interspécifique.

On considère que le substitut pertinent des effets hématologiques est l'aire sous la courbe (ASC) de la relation entre la concentration du métabolite que l'on croit toxique, l'ABA, puisque l'on possède des preuves de l'importance de la durée d'exposition et que cette approche est

TABLEAU 6 CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les rats

	CR_{05} (ppm)	*l.i.c.* à 95 % (ppm)	*F*	degrés de liberté	*p*
Hématocrite	7,6	1,6	0	0,23	1,00
Hématocrite (manuel)	7,3	1,1	0	0,23	1,00
Hémoglobine	8,0	3,7	0	0,23	1,00
Étrythrocytes	6,6	2,8	0	0,23	1,00
Réticulocytes	12,6	2,1	0	0,23	1,00
Volume cellulaire moyen	7,1	4,6	0	0,23	1,00
Hémoglobine globulaire moyenne	6,1	1,6	0	0,23	1,00
Hématocrite (autom.)	10,1	6,2	0	0,23	1,00
Hématocrite (manuel)	13,2	8,1	0	0,23	1,00
Hémoglobine	7,9	5,0	0	0,23	1,00
Étrythrocytes	3,9	2,3	0	0,23	1,00
Réticulocytes	3,0	1,1	0	0,23	1,00
Volume cellulaire moyen	1,7	0,27	0	0,23	1,00
Hémoglobine globulaire moyenne	1,1	0,23	0	0,23	1,00

plus prudente. L'extrapolation interspécifique est fondée, en partie, sur les données pertinentes de l'étude de Johanson et Johnsson (1991), qui ont dosé l'ABA dans le sang de cinq volontaires masculins en bonne santé (âge non précisé) 0, 2, 4 et 6 h avant et après une exposition de 2 heures au 2-butoxyéthanol par inhalation. Les résultats utiles à la détermination de l'ASC étaient que la concentration d'ABA avait culminé après 2 à 4 heures et que les concentrations maximales étaient de 36 à 46 μM (moyenne 41) chez trois sujets, après 2 heures, et de 52 à 60 μM (moyenne 56) chez deux sujets, après 4 heures; la demi-vie moyenne dans le sang était de 4,3 h. L'analyse des moyennes présentées en tableaux par un modèle non compartimenté et un programme cinétique normal (WinNonLin) a abouti à une ASC de 230 $\mu M \cdot h$ à 7,1 h, une demi-vie terminale de 4,5 h et une ASC extrapolée jusqu'à l'infini de 414 $\mu M \cdot h$. Comme ces chiffres se rapportent à une exposition de 2 h à 20 ppm (97 mg/m^3), l'ASC est de $414/(2 \times 20) = 10{,}4$ $\mu M \cdot h$/ppm·h. Si l'on ajuste cette valeur pour tenir compte des conditions au travail par opposition à celles au repos[*] (afin de comparer avec l'ASC pour les rats (12,5 m^3/j plus 47,5 m^3/j pour tenir compte du taux de renouvellement d'air de 50 W par opposition aux conditions au repos), on obtient une ASC de 2,73 $\mu M \cdot h$/ppm·h. D'après le modèle de Corley *et al.* (1997) pour les humains, dont les concentrations prédites d'ABA dans le sang artériel simulaient mieux les données de Johanson et Johnsson (1991), l'ASC pour une activité de 50 W est semblable (411 $\mu M \cdot h$ à 24 heures, et 420 $\mu M \cdot h$ si l'on extrapole à 7 jours), tandis que celle au repos est de 102 (le rapport entre ces valeurs prédites est comparable à celui entre les taux de renouvellement d'air utilisé pour faire l'ajustement susmentionné).

L'étude la plus appropriée pour servir de base à la mesure comparative du substitut de l'extrapolation de cette partie du coefficient d'ajustement concernant la variation toxicocinétique interspécifique est celle de Dill *et al.* (1998) : ceux-ci ont exposé des groupes de

[*] Cet ajustement est indiqué en raison de la grande solubilité du 2-butoxyéthanol dans le sang.

16 rats mâles et femelles F344 (la souche qui a servi à l'étude critique sur laquelle se basent les concentrations de référence) à 31,2, 62,5 ou 125 ppm (151, 302 ou 604 mg/m^3) et à 62,5, 125 ou 250 ppm (302, 604 ou 1 208 mg/m^3), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, respectivement, pendant jusqu'à 18 mois. Ils ont prélevé des échantillons de sang, 1 jour, 2 semaines ainsi que 2, 6, 12 et 18 mois après l'exposition et des échantillons d'urine sur 16 heures, 2 semaines ainsi que 3, 6, 12 et 18 mois après l'exposition. Cette étude a signalé uniquement les ASC pour la période postérieure à l'exposition. C'est pourquoi on a modélisé l'ASC pour les animaux d'après le modèle pharmacocinétique de Lee *et al.* (1998), par intégration de la concentration d'ABA dans le sang veineux à 62,5 ppm pour une durée d'inhalation de 6 h, puis une période de non-exposition de 24 h. La valeur résultante a été de 2 077,5 μM·h/(62,5 ppm × 6 h) = 5,54 μM·h/ppm·h. Ce résultat est conforme à l'ASC dans la période postérieure à l'exposition signalée par les auteurs, étant environ le double de cette dernière valeur.

Le rapport résultant entre l'ASC des humains et celle des rats est de 2,73/5,54 ou 0,5, comparativement à la valeur par défaut (4) de cette composante. Cependant, bien que les données sur la toxicocinétique humaine (limitées à 5 volontaires masculins) suffisent à la détermination d'une tendance centrale pour la comparaison interspécifique, elles sont peu révélatrices de la composante toxicocinétique intraspécifique (individuelle) du coefficient d'incertitude, qui revient à la valeur par défaut*.

L'information pertinente pour la prise en considération des deux composantes dynamiques interspécifiques et intraspéciques (individuelle) des coefficients d'incertitude et d'ajustement peut être tirée de plusieurs études dans lesquelles les effets directs de l'ABA ont été examinés *in vitro* sur plusieurs mesures de l'hémolyse des érythrocytes des rats et des humains (c'est-à-dire Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem, 1989; Udden, 1994; Udden et Patton, 1994), comme il en a été discuté à la section 2.4.3.10. D'après ces enquêtes, il existe une preuve cohérente selon laquelle les érythrocytes humains sont au moins 10 fois moins sensibles que les érythrocytes des rats; en conséquence, le coefficient par défaut de la composante interspécifique de la dynamique (2,5) peut être remplacé par la valeur de 0,1 (qui resterait prudente). Il est remarquable que les paramètres ultimes des études sur lesquelles cet ajustement se fonde (hématocrite et concentration d'hémoglobine) correspondent à certains de ceux d'études *in vivo* qui ont donné les concentrations admissibles minimales. Cependant, les données disponibles sur la variation intraspécifique (individuelle) de la dynamique se bornent principalement à une étude *in vitro* du sang de divers sous-groupes éventuellement sensibles de la population (les personnes âgées et celles souffrant de drépanocytose et de sphérocytose) chez qui on n'a pas observé de réponse à la concentration administrée (n = 9, 9, 7 et 3) [Udden, 1994]. Dans plusieurs autres études, on a examiné l'hémolyse, généralement dans des échantillons de sang mis en commun, d'un nombre non précisé ou très petit d'individus (n = 3), uniquement pour servir de base à l'estimation de la tendance centrale de la comparaison interspécifique (Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem, 1989; Udden et Patton, 1994). Ces données ne permettaient pas de quantifier sensiblement la valeur de remplacement de la valeur par défaut; c'est pourquoi on conserve la valeur par défaut de 3,2.

Le coefficient global d'ajustement et d'incertitude spécifique au composé est donc de 0,5 (toxicocinétique interspécifique) × 0,1

* Par exemple, il existe un polymorphisme génétique bien reconnu des alcool-déshydrogénases (groupe d'enzymes intervenant à la première étape de la métabolisation du 2-butoxyéthanol, pour l'oxyder en 2-butoxyéthanal); cependant, si cela suffit à remplacer la valeur par défaut de la variation individuelle, la proportion concernée de la population est suffisamment petite (c'est-à-dire 5 %) pour ne pas modifier sensiblement la tendance centrale. Des variantes de l'alcool-déshydrogénase et de l'aldéhyde-déshydrogénase fréquents chez les Orientaux diminueraient la vitesse de la métabolisation en composé actif et réduiraient donc le risque (Agarwal et Goedde, 1992; Goedde et Agarwal, 1992).

(toxicodynamique interspécifique) × 3,2 (toxicocinétique intraspécifique [individuelle]) × 3,2 (toxicodynamique intraspécifique [individuelle]) = 0,5.

D'après les arguments qui précèdent concernant la sensibilité relative à l'hématotoxicité provoquée par le 2-butoxyéthanol, on a calculé comme suit la CA :

$$CA = \frac{5{,}3 \text{ mg/m}^3}{0{,}5}$$

$$\cong 11 \text{ mg/m}^3$$

où :

- 5,3 mg/m³ est la valeur des concentrations de référence, dans la partie inférieure de leur fourchette, pour les effets hématologiques dans l'étude à long terme avec des rats (NTP, 1998);
- 0,5 est le coefficient d'incertitude ou d'ajustement spécifique au composé décrit ci-dessus.

Bien que les lacunes des données de surveillance présentées dans la seule étude transversale pertinente relevée au sujet des travailleurs empêchent de s'en servir pour limiter la CA établie dans des études utilisant des animaux, la valeur calculée plus haut, découlant d'une étude clinique antérieure à court terme (Carpenter *et al.*, 1956), assure la protection.

3.3.3.2 Autres effets (non hématologiques)

On a calculé les CR_{10} d'autres effets non cancérogènes, y compris pour la pigmentation des cellules de Kupffer du foie (bien que cet effet soit considéré comme secondaire par rapport à l'hémolyse), de même que l'ulcération et l'hyperplasie du préestomac (toutes gravités confondues), d'après les observations faites chez des rats et des souris exposés pendant jusqu'à 2 ans au 2-butoxyéthanol (NTP, 1998). Pour ces effets discrets, on définit la CR_{10} comme la concentration de la substance correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence par rapport au taux de réponse de fond. On la calcule en ajustant d'abord le modèle suivant aux données sur la relation exposition-réponse (Howe, 1995) :

$$P(d) = q_0 + (1 - q_0) \cdot \left[1 - e^{-q_1 d - \ldots - q_k d^k}\right]$$

où d est la dose; k, le nombre de groupes exposés à une dose différente dans l'étude; $P(d)$, la probabilité d'apparition d'un effet chez l'animal à la dose d; $q_i > 0$, $i = 0,\ldots,k$, les paramètres à estimer.

On a ajusté les modèles aux données sur l'incidence, au moyen du programme THRESH (Howe, 1995), et on a calculé les CR_{10} comme étant la concentration C satisfaisant à la relation suivante :

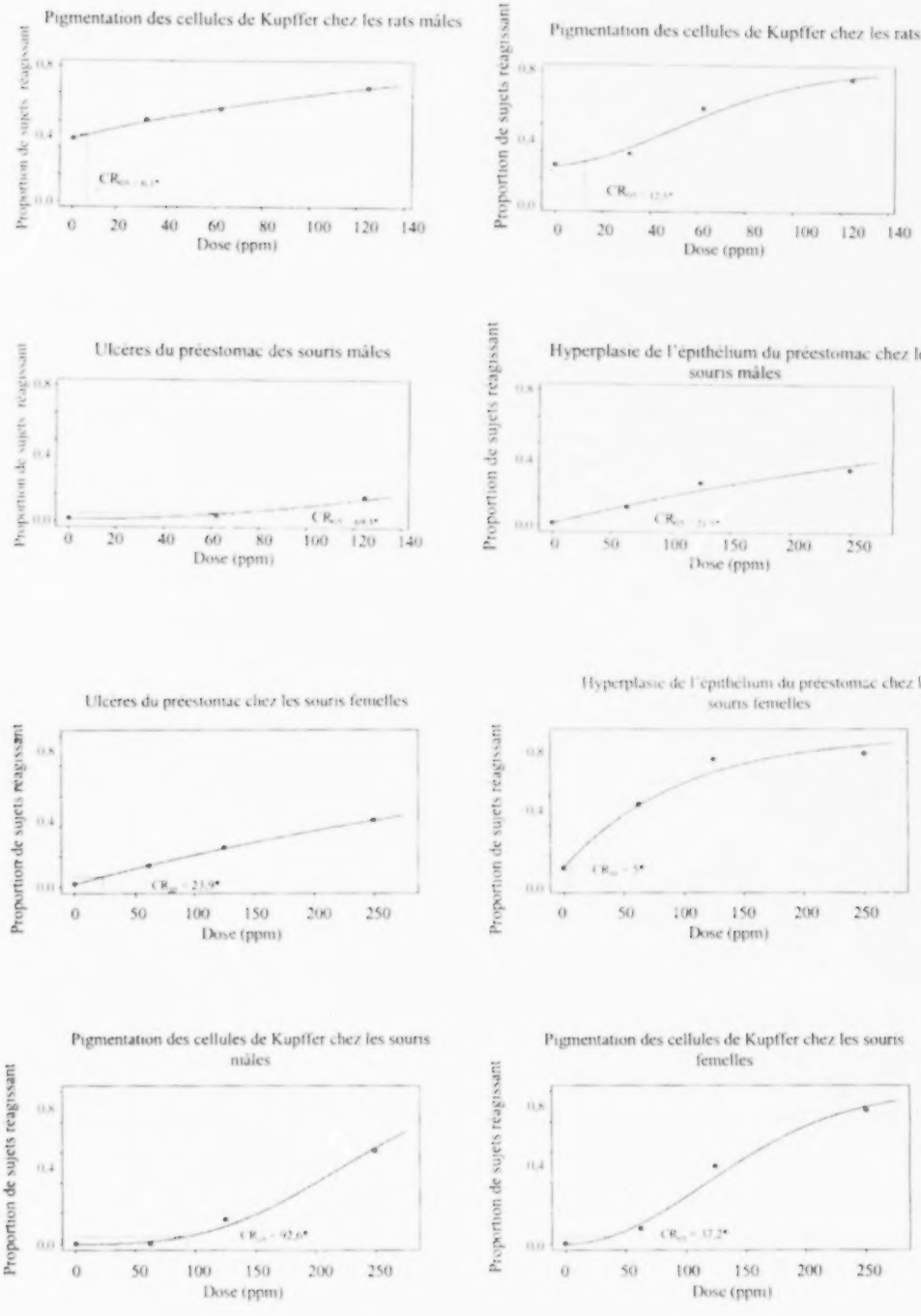
$$\frac{P(C) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

Pour chacun des ajustements des modèles, on a effectué un test du khi carré pour déterminer le manque d'ajustement. Les degrés de liberté de ce test sont égaux à k moins le nombre de q_i dont l'estimation n'est pas nulle. Si p est inférieur à 0,05, le manque d'ajustement est notable. On a corrigé les CR_{10} calculées, pour tenir compte de l'exposition non continue, en les multipliant par 6/24 × 5/7.

Au tableau 7, on présente les résultats de l'ajustement des modèles de même que les valeurs brutes des CR_{10} et leurs limites inférieures de confiance à 95 % . Les graphiques sont illustrés à la figure 2. Le groupe exposé à la dose maximale a été omis des statistiques sur les ulcères du préestomac chez les souris mâles, en raison de la baisse qu'il présentait. Aucun des modèles ajustés n'a présenté un manque notable d'ajustement.

Les CR_{10} de ces effets non cancérogènes varient de 0,89 ppm (4,3 mg/m³) [*l.i.c.* à 95 % = 0,73 ppm (3,5 mg/m³)], pour l'hyperplasie de

FIGURE 2 Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets non hématologiques chez les souris et les rats



CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes

TABLEAU 7 CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des autres paramètres non hématologiques

	CR_{05} (ppm)	*l.i.c.* à 95 % (ppm)	Chi-carré	degrés de liberté	*p*
Pigmentation des cellules de Kupffer (rats mâles)	1,1	0,68	0,05	1	0,82
Pigmentation des cellules de Kupffer (rats femelles)	2,2	0,68	1,44	1	0,23
Ulcère du préestomac (souris mâles)[1]	12,4	5,8	0,35	1	0,55
Hyperplasie de l'épithélium du préestomac (souris mâles)	3,9	3,0	0,97	2	0,61
Ulcère du préestomac (souris femelles)	4,3	3,2	0,001	1	0,91
Hyperplasie de l'épithélium du préestomac (souris femelles)	0,89	0,73	4,05	2	0,13
Pigmentation des cellules de Kupffer (souris mâles)	16,5	10,9	1,84	1	0,17
Pigmentation des cellules de Kupffer (souris femelles)	6,6	2,9	1,77	2	0,41

[1] On élimine le groupe exposé à la dose maximale afin de supprimer le fléchissement dans le rapport entre la dose et la réponse.

l'épithélium du préestomac des souris femelles, à 16,5 ppm (80 mg/m³) [*l.i.c.* à 95 % = 10,9 ppm (53 mg/m³)], pour la pigmentation des cellules de Kupffer chez les souris mâles. Conformément à la sensibilité plus grande des rats que des souris à l'hémolyse provoquée par le 2-butoxyéthanol, on a déterminé des CR_{05} inférieures pour la pigmentation des cellules de Kupffer chez les rats.

On a déterminé une CA d'après la partie inférieure de la fourchette des CR_{05} correspondant à ces effets (c'est-à-dire l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac chez les souris femelles), bien que la fourchette de ces valeurs soit relativement étroite. En outre, on a considéré l'hémosidérose comme secondaire par rapport à l'hémolyse, plutôt que comme un effet négatif directement relié à l'exposition au 2-butoxyéthanol. On a calculé la CA comme suit :

$$CA = \frac{4,3 \text{ mg/m}^3}{100}$$

$$\cong 0,04 \text{ mg/m}^3$$

où :

- 4,3 mg/m³ est la concentration de référence associée à une augmentation de 5 % de l'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac chez les souris femelles B6C3F$_1$ exposées au 2-butoxyéthanol pendant 2 ans (NTP, 1998);
- 100 est le coefficient d'incertitude (× 10 pour la variation intraspécifique et × 10 pour la variation interspécifique). Les données disponibles sont insuffisantes pour remplacer les valeurs par défaut des variations intra- et interspécifiques de la toxicocinétique et de la toxicodynamique par des ajustements spécifiques au composé, c'est-à-dire que le rôle possible du métabolite que l'on croit toxique dans le déclenchement des effets irritants locaux est inconnu et que l'on n'a pas examiné la sensibilité relative.

Cette CA pour les lésions du préestomac protégerait les souris — chez qui on a estimé le pouvoir tumorigène à l'aide de modèles pluriétagés (Global82; Howe et Crump, 1982) — contre les papillomes ou les carcinomes des

cellules squameuses du préestomac. Les CA calculées d'après l'incidence des tumeurs en d'autres emplacements sont supérieures au CA pour les tumeurs du préestomac, bien que la preuve d'une association avec le 2-butoxyéthanol soit considérée comme tout à fait limitée.

Il convient de noter que la CA fondée sur les lésions du préestomac est 275 fois plus faible que la CA calculée pour les effets hématologiques du 2-butoxyéthanol. Cependant, il importe de se rappeler que les CR_{05} des lésions non néoplasiques du préestomac ont été calculées à partir de l'incidence des lésions toutes gravités confondues, y compris celles que l'on considère comme très minimes, et même si les lésions les moins graves étaient exclues, les CR_{05} qui en résulteraient seraient inférieures à 3 fois celles mentionnées ici. En outre, l'association entre l'exposition au 2-butoxyéthanol et l'hémolyse a fait l'objet d'un examen beaucoup plus approfondi que l'association de cette exposition et des effets sur le préestomac, en bénéficiant de preuves (ténues cependant) d'effets hématologiques chez les humains.

3.3.4 Caractérisation du risque

Comme il en a déjà été question, l'inhalation semble la principale voie d'exposition de la population au Canada au 2-butoxyéthanol, d'après le peu de données disponibles sur les concentrations de ce composé dans les milieux naturels. La principale concentration de 2-butoxyéthanol dans l'air extérieur signalée dans l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux était de 8,4 µg/m^3, avec un maximum de 243 µg/m^3. Cependant, comme il en sera question plus loin, on a peu confiance dans ces valeurs, en raison des méthodes d'analyse utilisées, bien qu'elles soient considérées comme prudentes. En fait, dans la seule autre étude canadienne relevée (dans laquelle le degré de confiance est plus grand), la concentration maximale dans l'air extérieur signalée près d'une source probable (une usine automobile) était inférieure (c'est-à-dire 7,3 µg/m^3). L'exposition par l'air intérieur est généralement plus grande que par l'air extérieur. Dans l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux, la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'air intérieur d'habitations canadiennes était de 27,5 µg/m^3, le maximum ayant été de 438 µg/m^3. Cependant, l'exposition au 2-butoxyéthanol par l'emploi de certains produits de consommation pourrait être beaucoup plus grande. Par exemple, selon les estimations prudentes des concentrations à court terme du composé dans l'air intérieur par suite d'émissions dues à certains produits d'entretien d'usage courant ayant fait l'objet d'enquêtes récentes au Canada, ces concentrations atteignent 62 mg/m^3 (62 000 µg/m^3). L'absorption du 2-butoxyéthanol, par inhalation et exposition cutanée, lors de l'utilisation de tels produits de consommation était estimée beaucoup plus élevée que l'absorption provenant de sources environnementales.

D'après l'évaluation des données disponibles (principalement d'enquêtes toxicologiques chez des animaux de laboratoire), l'hématotoxicité est considérée comme le principal effet pour la caractérisation du risque potentiel pour les humains qui découle de l'exposition au 2-butoxyéthanol. Comme on l'a déjà décrit, on a calculé une CA de 11 mg/m^3 (11 000 µg/m^3) pour le 2-butoxyéthanol, d'après les concentrations de référence déterminées pour l'altération des paramètres hématologiques observés chez des rats et des souris, après une longue exposition et compte tenu des écarts interspécifiques de la toxicocinétique et la toxicodynamique. On a aussi calculé une CA plus prudente de 0,04 mg/m^3 (40 µg/m^3) pour les lésions cocritiques du préestomac signalées chez des souris exposées de façon chronique, bien que la confiance dans cette dernière valeur soit moins grande, pour les motifs exposés à la section 3.3.5.

La comparaison des degrés mesurés d'exposition dans l'air extérieur et des CA montre que l'exposition moyenne dans le milieu ambiant n'excède pas la CA pour les effets hématologiques (dans laquelle la confiance est plus grande) ou la CA plus prudente pour les lésions du préestomac. De même, les concentrations moyennes dans l'air intérieur

signalées dans l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux sont inférieures aux CA. Cependant, les concentrations maximales rapportées dans l'air extérieur et intérieur dans l'étude d'exposition multimédia excèdent la CA la plus conservatrice pour les lésions du préestomac.

La forte exposition dans l'air intérieur est probablement due à l'emploi de produits de consommation renfermant du 2-butoxyéthanol. En fait, les estimations brutes de l'exposition due à l'emploi direct de ces produits, bien qu'elles soient fondées sur des données peu nombreuses, excèdent de beaucoup les CA pour les effets nocifs sur la santé. La concentration estimée maximale à court terme de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur, d'après la surveillance des émissions provenant de quelques produits d'entretien d'usage courant est environ 1 550 fois plus grande que la CA la plus prudente pour les lésions du préestomac; cette concentration prédite, dans l'air intérieur, du fait des émissions dégagées par les produits de consommation, est aussi 6 fois plus grande que la CA dans laquelle on a le plus confiance (c'est-à-dire pour les effets hématologiques).

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine

Il existe un haut degré d'incertitude dans les estimations de l'exposition de la population, qui ont été établies pour la présente évaluation surtout afin de déterminer le principal milieu d'exposition, faute de données suffisantes sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les milieux naturels. Bien que les estimations de l'exposition moyenne aient été fondées sur des données signalées dans l'étude canadienne de l'exposition dans plusieurs milieux, la méthode employée dans cette étude est considérée comme expérimentale, et la confiance dans les résultats est faible. Par exemple, le taux effectivement récupéré de la substance, par l'analyse, était relativement faible (c'est-à-dire 52 % dans l'air), et les concentrations dans les témoins étaient élevées et variables, peut-être parce que, entre autres, on a utilisé des solvants de désorption non standards pour extraire le 2-butoxyéthanol de ces échantillons. Cependant, bien qu'elles soient probablement prudentes, les diverses concentrations sont semblables à la seule valeur signalée pour l'air intérieur des habitations à l'extérieur du Canada. Ces estimations ne tiennent pas compte de l'absorption par voie cutanée de 2-butoxyéthanol transporté dans l'air, qui pourrait être importante même si elle est inférieure à l'absorption par inhalation de l'air intérieur. En outre, il existe un degré modéré d'incertitude concernant la contribution relative des aliments à la dose totale de 2-butoxyéthanol, puisque l'on n'a relevé aucune donnée pertinente de surveillance, ce qui pourrait constituer un domaine convenable d'enquêtes supplémentaires.

La confiance dans les estimations de l'exposition au 2-butoxyéthanol résultant de l'utilisation de produits contenant le composé est de faible à modérée dans le cas des rares substances dont les émissions mesurées ont permis d'établir ces estimations. Par exemple, pour calculer les concentrations dans l'air intérieur résultant de l'utilisation typique de produits de nettoyage en aérosol, on a présumé que le taux de renouvellement d'air dans les locaux était de 0,5 par heure (une valeur prudente); si ce taux avait été augmenté à 1,0, ces concentrations auraient été environ deux fois moins élevées. Réciproquement, les estimations de l'absorption de 2-butoxyéthanol par voie cutanée sont fondées sur l'emploi d'une méthode non stationnaire; ces estimations peuvent être d'un ordre de grandeur moins élevées qu'elles le seraient si d'autres méthodes plus prudentes étaient employées. Toutefois, malgré ces incertitudes, la confiance dans ces estimations fondées sur des émissions mesurées est plus grande que celle dans les estimations calculées d'après les données sur la composition des produits. Les valeurs de l'exposition par inhalation et par voie cutanée indiquées dans la présente évaluation ont été calculées pour la durée et la fréquence moyennes de tâches précises accomplies. Toutefois, les valeurs des 95e centiles signalées dans la publication de l'U.S. EPA (1997) indiquent qu'une importante proportion de la population accomplit certaines de ces tâches quotidiennement

et de trois à quatre fois plus longtemps qu'on le présume ici; l'exposition de ces personnes serait donc plus élevée. Il faut aussi noter que les valeurs ici présentées ont été fondées sur l'extrapolation des facteurs d'émission pour quelques-uns seulement des produits contenant du 2-butoxyéthanol offerts aux consommateurs et qui peuvent être nombreux; il est donc possible qu'elles sous-estiment l'exposition globale résultant de l'utilisation régulière à la maison d'un grand nombre de produits contenant cet éther glycolique. L'acquisition de données supplémentaires sur la teneur des produits de consommation actuellement vendus au Canada en 2-butoxyéthanol et sur les émissions de ce composé par ces produits est considérée comme hautement prioritaire.

On est modérément certain que l'hématotoxicité est le principal effet critique du 2-butoxyéthanol, d'après les observations faites au cours d'études à court et à long terme avec diverses espèces d'animaux de laboratoire. Cependant, on ne possède que des preuves limitées selon lesquelles le 2-butoxyéthanol provoque des effets hématologiques chez les humains; en fait, les résultats d'enquêtes *in vitro* portent à croire que les humains sont peut-être moins sensibles que les rats, qui semblent les animaux de laboratoire les plus sensibles jusqu'à ce jour. Cette sensibilité moindre des humains se traduit par le petit coefficient d'incertitude appliqué à la CR_{05} dans le calcul de la CA, et le peu de données disponibles dans les études effectuées chez les humains ont montré que cette CA était protectrice. La composante toxicocinétique interspécifique du coefficient composite global d'ajustement et d'incertitude a été fondée sur des données recueillies pour un nombre limité d'intervalles dans les temps. Cependant, la base de données relative à la composante qui influe le plus sur l'écart par rapport à la valeur par défaut du coefficient d'incertitude (c'est-à-dire la composante des variations interspécifiques de la dynamique) est beaucoup plus vaste.

Quoi qu'il en soit, il faudrait noter que l'on ne disposait d'aucune donnée sur les effets du 2-butoxyéthanol sur les paramètres hématologiques des rongeurs dans les études critiques de plus de 12 mois de durée. En outre, le nombre d'animaux dont on a examiné le sang à chaque étape était restreint. Même si l'étude de toxicité subchronique réalisée par le NTP (1998) comportait un plus grand nombre de niveaux d'exposition en raison des concentrations élevées, la modélisation de ces données n'améliorerait pas la caractérisation de la relation exposition-réponse dans la région des CR_{05}.

On a calculé la CA à partir des estimations ponctuelles des concentrations de référence, par opposition aux *l.i.c.* à 95 %; cependant, l'emploi des *l.i.c.* ne modifierait pas considérablement la CA, puisque, pour la plupart des paramètres, la *l.i.c.* était moins de trois fois plus petite que l'estimation médiane. En outre, si les concentrations de référence des effets hématologiques avaient été déterminées à partir d'un taux de 10 % des témoins considérés comme « anormaux » (contre 5 % dans les calculs présentés), les valeurs résultantes varieraient d'un coefficient de moins de 1,5.

L'incertitude concernant la CA calculée à partir de la concentration de référence des lésions du préestomac des souris (bien que ces effets aient été constamment observés dans des études de la toxicité subchronique chez des rats et des souris et dans la seule étude chronique chez des souris) est de modérée à forte. Bien que le profil des effets porte à croire à une progression qui va de l'irritation à la formation de tumeurs en passant par l'ulcération, faute de renseignements sur le mode de déclenchement de ces lésions, y compris la nature de l'acheminement au site visé et le rôle de métabolites que l'on croit toxiques, leur pertinence pour l'espèce humaine est inconnue mais ne peut pas être niée. (Il est à noter que, dans les seuls essais cliniques pertinents effectués sur des humains, l'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures était l'effet le plus marqué signalé.) Si ces lésions sont des effets locaux dus à l'ingestion, les souris sont susceptibles d'être considérablement plus sensibles, en raison de la durée plus longue de séjour dans leur préestomac (peu acide) que dans l'œsophage humain. Parce que les animaux ont été exposés par inhalation au 2-butoxyéthanol, le

lissage du poil peut avoir contribué à l'exposition à l'emplacement cible. Si l'ingestion, à l'occasion du lissage du poil, ou la clairance mucociliaire ont été significatives, alors la CA fondée sur les concentrations de référence calculées d'après les concentrations atmosphériques d'exposition surestimerait probablement le risque pour les humains (c'est-à-dire qu'il n'y aurait pas l'exposition supplémentaire par ingestion). Par ailleurs, l'absorption cutanée par les humains du 2-butoxyéthanol présent dans l'air (qui pourrait être considérable et, d'après les résultats d'études cliniques effectuées sur des humains, représenter jusqu'à 27 % de l'absorption totale; Corey *et al.*, 1997) n'a pas été prise en considération dans la détermination de la CA. En outre, les CR_{os} ayant servi à calculer la CA ont été établies par suite de l'inclusion des lésions du préestomac toutes gravités confondues; si les lésions les moins graves étaient exclues, les CR_{os} seraient moins de trois fois plus élevées que les valeurs ici présentées.

La caractérisation du risque comporte aussi de l'incertitude parce que les CA découlant des études à long terme effectuées sur des rongeurs sont comparées aux estimations de l'exposition à court terme due à l'utilisation d'un petit nombre de produits de consommation contenant du 2-butoxyéthanol. Toutefois, bien que les estimations de l'exposition soient fondées sur des profils moyens d'utilisation, une partie de la population générale utilise ces produits plus fréquemment (jusqu'à 22 fois plus souvent) et jusqu'à 4 fois plus longtemps que la moyenne (U.S. EPA, 1997). En outre, tel qu'indiqué plus haut, plusieurs produits contenant la substance peuvent être utilisés dans la journée, ce qui accroît possiblement l'intensité et la durée de l'exposition. De plus, des effets hématologiques semblables à ceux qui ont été observés dans l'essai biologique chronique ont été signalés dans des études de toxicité aiguë et à court terme effectuées sur des animaux de laboratoire, ce qui indique que l'induction de l'hématotoxicité par le 2-butoxyéthanol n'est pas nécessairement le résultat d'une exposition prolongée. On a donc jugé qu'il était justifié de caractériser le risque en s'appuyant sur ces données.

3.4 Conclusions

LCPE 1999, 64*a*) : D'après les estimations prudentes de l'exposition et des effets au Canada, les quotients de risque pour la faune terrestre, les organismes du sol et les organismes aquatiques sont inférieurs à l'unité. Les risques environnementaux associés aux concentrations estimées de 2-butoxyéthanol susceptibles de se trouver au Canada semblent donc faibles. En conséquence, les données disponibles montrent qu'il est peu probable que le 2-butoxyéthanol pénètre dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou la diversité biologique. C'est pourquoi il n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b*) : Le 2-butoxyéthanol ne contribue pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et ne contribue probablement pas beaucoup aux changements climatiques. En raison de sa très faible concentration estimée dans l'atmosphère au Canada, il est peu susceptible de jouer un rôle notable dans la formation d'ozone troposphérique. C'est pourquoi, d'après les données disponibles, on a conclu qu'il ne pénètre pas dans l'environnement en une

quantité ou en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. Il n'est donc pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*b*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c*) : D'après les données disponibles, le 2-butoxyéthanol est considéré comme pénétrant dans l'environnement en une quantité, en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. Il est donc considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999.

Conclusion générale : D'après l'évaluation critique de l'information pertinente, le 2-butoxyéthanol est considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

On considère comme nettement prioritaire, afin de faciliter la gestion du risque, de caractériser davantage les intervalles et la distribution des concentrations de 2-butoxyéthanol dans les produits de consommation accessibles au Canada ainsi que les émissions de ce composé auxquelles ces produits donnent lieu.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Aasmoe, L., J.-O. Winberg et J. Aarbakke. 1998. The role of liver alcohol dehydrogenase isoenzymes in the oxidation of glycolethers in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150: 86-90.

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1997. *Reducing emissions 4. A Responsible Care initiative, 1995 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ontario).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999a. *Reducing emissions 6. A Responsible Care initiative, 1997 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ontario).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999b. *Reducing emissions 7. A Responsible Care initiative, 1998 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ontario).

Agarwal, D.P. et H.W. Goedde. 1992. Pharmacokinetics of alcohol dehydrogenase. *Dans : Pharmacokinetics of drug metabolism*, W. Kalow (éd.). Pergamon Press, p. 263-280.

Allan, M. 1995. *Probabilistic assessment of 24-hour breathing rates. Final report*. Préparé pour la Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa (Ontario). Cornerstone Engineering and Consulting Inc., Calgary (Alberta). Octobre 1995.

ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk). 1996. *ASTER ecotoxicity profile*, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Duluth (Minnesota).

Atkins, H.L. 1999. Communication personnelle (lettre datée du 25 mars 1999). Transplantation de la moelle osseuse et recherche sur le cancer, Hôpital d'Ottawa, campus général, Ottawa (Ontario).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1998. *Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate*, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta (Georgie).

Bartnik, F.G., A.K. Reddy, G. Klecak, V. Zimmermann, J.J. Hostynek et K. Kunstler. 1987. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 8: 59-70.

Bauer, P., M. Weber, J.M. Mur, J.C. Protois, P.E. Bollaert, A. Condi, A. Larcan et H. Lambert. 1992. Transient non-cardiogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether, *Intensive Care Med.*, 18: 250-251.

Beihoffer, J. et C. Ferguson. 1994. Determination of selected carboxylic acids and alcohols in groundwater by GC-MS., *J. Chromatogr. Sci.*, 32: 102-106.

Biospherics Inc. 1981a. *The acute toxicity of Wellaid 791 [2-butoxyethanol] to the grass shrimp, Palaemonetes pugio*. Rapport préparé pour la société Standard Oil par Biospherics Inc., Rockville (Maryland), 7 p., (projet 81-3-9689 GS).

Biospherics Inc. 1981b. *The acute toxicity of Wellaid 791 [2-butoxyethanol] to the mummichog, Fundulus heteroclitus*. Rapport préparé pour la société Standard Oil par Biospherics Inc., Rockville (Maryland), 7 p., (projet 81-3-9689 M).

Bringmann, G. et R. Kuehn. 1978. Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*, *Mitt. Int. Ver. Theor. Angew. Limnol.*, 21: 275-284.

Brinke, J.T. 1995. Development of new VOC exposure metrics and their relationship to "sick building syndrome" symptoms. Thèse de doctorat, Université de la Californie à Berkeley (Californie), août 1995.

Brown, K.W. et K.C. Donnelly. 1988. An estimation of the risk associated with the organic constituents of hazardous and municipal waste landfill leachates, *Hazard. Waste Hazard. Mater.*, 5: 1-30.

Bunce, N. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2)*. Rapport à Environnement Canada. Université de Guelph, Guelph (Ontario), 13 p.

Cao, X.L. 1999. *Emissions of glycol ethers from consumer products — a final report for 1998/1999 CEPA project*. Santé Canada, Ottawa (Ontario), juin 1999.

Carpenter, C.P. et H.F. Smyth Jr. 1946. Chemical burns of the rabbit cornea, *Am.J. Ophthalmol.*, 29: 1363-1372.

Carpenter, C.P., U.C. Pozzani, C.S. Weil, J.H. Nair, G.A. Keck et H.F. Smyth, Jr. 1956. The toxicity of butyl cellosolve solvent, *Arch. Ind. Health*, 14: 114-131.

Castle, L., C.P. Offen, M.J. Baxter et J. Gilbert. 1997. Migration studies from paper and board food packaging materials. 1. Compositional analysis, *Food Addit. Contam.*, 14(1): 35-44.

ChemCAN4. 1996. Level III fugacity model of the regional fate of chemicals. Version 0.95, mai 1996. Mis au point par D. Mackay, A. DiGuardo, S. Paterson et D.D. Tam, Université de Toronto, Toronto (Ontario) (www.trentu.ca/cemc/ChemCAN.html).

Chiewchanwit, T. et W.W. Au. 1995. Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster ovary (CHO-AS52) cells, *Mutat. Res.*, 334: 341-346.

CIBA-GEIGY Corp. 1979. *96-hour acute toxicity to bluegill sunfish* (Lepomis macrochirus). Rapport préparé pour CIBA-GEIGY par EN-CAS Analytical Laboratories, Winston-Salem (Caroline du Nord), 6 p. (rapport E-8566).

Ciccioli, P., E. Brancaleoni, A. Cecinato, R. Sparapani et M. Frattoni. 1993. Identification and determination of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds in forest areas of northern and southern Europe and a remote site of the Himalaya region by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry, *J. Chromatogr.*, 643: 55-69.

Ciccioli, P., A. Cecinato, E. Brancaleoni, M. Frattoni, F. Bruner et M. Maione. 1996. Occurrence of oxygenated volatile organic compounds (VOC) in Antarctica, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 62: 245-253.

CMA (Chemical Manufacturers' Association). 1983. *90-day subchronic dermal toxicity study in rabbits with ethylene glycol monobutyl ether*, Washington (D.C.) (cité dans Tyler, 1984).

Collinot, J.P., J.C. Collinot, F. Deschamps, D. Decolin, G. Siest et M.M. Galteau. 1996. Evaluation of urinary D-glucaric acid excretion in workers exposed to butyl glycol, *J. Toxicol. Environ. Health*, 48: 349-358.

Commission consultative auprès des ministres. 1995. *Rapport de la Commission consultative auprès des ministres sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE), Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.), 26 p.

Conor Pacific Environmental Technologies Inc. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Préparé par contrat pour Santé Canada (projet 741-6705).

Corley, R.A., G.A. Bormett et B.I. Ghanayem. 1994. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 129: 61-79.

Corley, R.A., D.A. Markham, C. Banks, P. Delorme, A. Masterman et J.M. Houle. 1997. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapour by humans, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 39: 120-130.

Crump, K. 1995. Calculation of benchmark doses for continuous data, *Risk Anal.*, 15: 79-89.

Crump, K.S. et C. Van Landingham. 1996. BENCH_C: *A Fortran program to calculate benchmark doses from continuous data*, ICF Consulting, Ruston (Louisiane).

Daisey, J.M., A.T. Hodgeson, W.J. Fisk, M.J. Mendell et J. Ten Brinke. 1994. Volatile organic compounds in twelve California office buildings: classes, concentrations and sources, *Atmos. Environ.*, 28(22): 3557-3562.

Dean, B.S. et E.P. Krenzelok. 1992. Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings, *Clin. Toxicol.*, 30: 557-563.

De Bortoli, M., H. Knöppel, E. Pecchio, A. Peil, L. Rogora, H. Schauenburg, H. Schlitt et H. Vissers. 1986. Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in northern Italy, *Environ. Int.*, 12: 343-350.

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada*. Rapport inédit, Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ont.) (ébauche, mars 1998).

Dieter, M.P., C.W. Jameson, R.R. Maronpot, R. Langenbach et A.G. Braun. 1990. The chemotherapeutic potential of glycol alkyl ethers: structure-activity studies of nine compounds in a Fischer-rat leukemia transplant model, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 26: 173-180.

Dill, J.A., K.M. Lee, D.J. Bates, D.J. Anderson, R.E. Johnson, B.J. Chou, L.T. Burka et J.H. Roycroft. 1998. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F$_1$ mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153: 227-242.

DMER (Don Mackay Environmental Research) et AEL (Angus Environmental Limited). 1996. Pathways analysis using fugacity modeling of 2-butoxyethanol for the second Priority Substances List. Rapport préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, par DMER, Peterborough (Ont.) et par AEL, Don Mills (Ont.), mars 1996.

Dodd, D.E., W.M. Snellings, R.R. Maronpot et B. Ballantyne. 1983. Ethylene glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68: 405-414.

Doe, J.E. 1984. Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ. Health Perspect.*, 57: 199-206.

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1995. *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man*, Bruxelles (Belgique), août 1995 (rapport technique 64).

Elias, Z., M.C. Danière, A.M. Marande, O. Poirot, F. Terzetti et O. Schneider. 1996. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. *Occup. Hyg.*, 2: 187-212.

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Guide version 1.0 — mars 1997, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc) [SPE 2/CC/3F].

Environnement Canada. 1997b. Résultats de l'avis publié sous le régime de l'article 16 de la LCPE concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di(2)-éthylhexyle), section de l'utilisation des produits, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc).

Environnement Canada. 1997c. Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di(2)-éthylhexyle), *Gazette du Canada*, partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1999. Document connexe à l'évaluation environnementale du 2-méthoxyéthanol, du 2-éthoxyéthanol et du 2-butoxyéthanol, dans le cadre de la liste des substances d'intérêt prioritaire et de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc).

Environnement Canada et Santé Canada. 2000. Publication suivant l'évaluation d'une substance — 2-méthoxyéthanol, 2-éthoxyéthanol, 2-butoxyéthanol — inscrite sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire (paragraphe 77(1) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)), *Gazette du Canada*, partie I, le 19 août, 2000, p. 2622-2626.

Exon, J.H., G.G. Mather, J.L. Bussiere, D.P. Olson et P.A. Talcott. 1991. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 16: 830-840.

Flick, E.W. 1986. *Household and automotive cleaners and polishes*, 3e éd., Noyes Publications, Park Ridge (New Jersey).

Flick, E.W. 1989. Advanced cleaning product formulations: household, industrial, automotive, vol. 1, Noyes Publications, Park Ridge (New Jersey).

General Paint Ltd. 1997. *Material Safety Data Sheets for product codes 97-530, 79-905, 71-030*. Fiches publiées à l'adresse Internet suivante : www.generalpaint.com/msds, dernière mise à jour le 22 décembre 1997.

Ghanayem, B.I. 1989. Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk *in vitro*, *Biochem. Pharmacol.*, 38: 1679-1684.

Ghanayem, B.I. 1996. An overview of the hematotoxicity of ethylene glycol ethers, *Occup. Hyg.*, 2: 253-268.

Ghanayem, B.I. et C.A. Sullivan. 1993. Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans, *Hum. Exp. Toxicol.*, 12(4): 305-311.

Ghanayem, B.I., P.C. Blair, M.B. Thompson, R.R. Maronpot et H.B. Matthews. 1987. Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 91: 222-234.

Ghanayem, B.I., I.M. Sanchez et H.B. Matthews. 1992. Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 112: 198-206.

Gijsenbergh, F.P., M. Jenco, H. Veulemans, D. Groeseneken, R. Verberckmoes et H.H. Delooz. 1989. Acute butylglycol intoxication: a case report, *Hum. Toxicol.*, 8: 243-245.

Goedde, H.W. et D.P. Agarwal. 1992. Pharmacokinetics of aldehyde dehydrogenase. *Dans : Pharmacokinetics of drug metabolism*, W. Kalow (éd.). Pergamon Press, p.281-311.

Gollapudi, B.B., E.D. Barber, T.E. Lawlor et S.A. Lewis. 1996. Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to *Salmonella* tester strain TA97a, *Mutat. Res.*, 370: 61-64.

Grant, D., S. Sulsh, H.B. Jones, S.D. Gangolli et W.H. Butler. 1985. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77: 187-200.

Grant, D.M., R.A. Corley et K.D. Thrall. 1997. *A comparison of gender, age and species differences in renal active secretion of 2-butoxyacetic acid*. Présenté à la 8e réunion annuelle nord-américaine de l'ISSX tenue à Hilton Head, Caroline du Sud, du 26 au 30 octobre 1997. International Society for the Study of Xenobiotics.

Guy, R.H. et R.O. Potts. 1993. Penetration of industrial chemicals across the skin : a predictive model. *Am. J. Ind. Med.* 23 : 711-719.

Hardin, B.D., P.T. Goad et J.R. Burg. 1984. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats, *Environ. Health Perspect.*, 57: 69-74.

Haufroid, V., F. Thirion, P. Mertens, J.P. Buchet et D. Lison. 1997. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70: 232-236.

Heindel, J.J., D.K. Gulati, V.S. Russell, J.R. Reel, A.D. Lawton et J.C. Lamb IV. 1990. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 15: 683-696.

Hoflack, J.C., L. Lambolez, Z. Elias et P. Vasseur. 1995. Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his-, *Mutat. Res.*, 341: 281-287.

Howard, P.H. 1993. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals, vol. IV, Solvents 2*, Lewis Publishers, Chelsea (Michigan), 280 p.

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko. 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers, Chelsea (Michigan).

Howe, R.B. 1995. THRESH: *A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*, KCF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (Louisiane).

Howe, R.B. et K.S. Crump. 1982. Global82: *A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*, Science Research Systems, Ruston (Louisiane).

Jacobs, G.A. 1992. Eye irritation tests on two ethylene glycol ethers. *J. Am. Coll. Toxicol.* 11: 738.

Jacobs, G.A., A. Castellazzi et P.J. Dierickx. 1989. Evaluation of a non-invasive human and an *in vitro* cytotoxicity method as alternatives to the skin irritation test on rabbits. *Contact Dermatitis*, 21: 239-244.

Jay, K. et L. Stieglitz. 1995. Identification and quantification of volatile organic components in emissions of waste incineration plants. *Chemosphere*, 30: 1249-1260.

Johanson, G. 1986. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man. *Toxicol. Lett.*, 34: 23-31.

Johanson, G. 1988. *Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Uptake, distribution, metabolism, and excretion in man and laboratory animals*. Institut national de la santé du travail, Solna (Suède), 78 p., (Arbete Och Halsa 3).

Johanson, G. et P. Fernström. 1988. Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. *Scand. J. Work Environ. Health* 1: 95-100.

Johanson, G. et S. Johnsson. 1991. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. *Arch. Toxicol.*, 65: 433-435.

Kane, D.M. 1993. *Evaluation of ChemCAN2 — a fugacity-based multimedia exposure model used to predict the environmental fate of organic chemicals in Canada* (ébauche, 14 janvier 1993), 28 p.

Keith, G., C. Coulais, A. Edorh, M.C. Bottin et B. Rihn. 1996. Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats and in subchronic treated v-HA-ras transgenic mice. *Occup. Hyg.*, 2: 237-249.

Kennah, H.E. II, S. Hignet, P.E. Laux, J.D. Dorko et C.S. Barrow. 1989. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 258-268.

Kerckaert, G.A., R. Brauninger, R.A. LeBoeuf et R.J. Isfort. 1996. Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl. 5): 1075-1084.

Krasavage, W.J. 1986. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6: 349-355.

Kvelland, I. 1988. The mutagenic effect of five oil dispersants and of ethylene glycol-monobutyl-ether in bacteriophage T4D. *Hereditas*, 109: 149-150.

Lee, K.M., J.A. Dill, B.J. Chou et J.H. Roycroft. 1998. Physiologically based pharmacokinetic model for chronic inhalation of 2-butoxyethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153: 211-226.

Lyman, W.J., W.R. Feehl et D.L. Rosenblatt. 1990. *Handbook of chemical property estimation methods – environmental behaviour of organic compounds*. American Chemical Society, Washington, D.C.

Meek, M.E., R. Newhook, R.G. Liteplo et V.C. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*. *J. Environ. Sci. Health*, C12(2): 105-134.

MEEO (ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1994. *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results*, Comité de la qualité de l'air de Windsor, Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, Toronto (Ont.), automne 1994 (PIBS 3152E; ISBN 0-7778-2831-6).

MEEO (ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1996. Communication personnelle (datée du 20 juin 1996) de J. McGrachan, Etobicoke (Ont.), à J. Sealy, Santé Canada, Ottawa (Ont.), concernant la concentration de 2-butoxyéthanol dans les échantillons d'eau.

Morris, B.J., B.K. Shipp, T.A. Bartow et B.L. Blaylock. 1996. Oral exposure to 2-butoxyethanol alters immune response in BALB/c mice, *Toxicologist*, 30 (1-2): 342, (résumé 1756).

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, H. Adachi et T. Yamada. 1979. [Atrophie des testicules de souris provoquée par les monoalkyléthers de l'éthylène glycol], *Jpn. J. Ind. Health*, 21: 29-35, (en japonais, avec résumé et tableaux en anglais).

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, T. Nishizawa, H. Okuda et K. Yamazaki. 1984. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan, *Environ. Health Perspect.*, 57: 75-84.

National Industrial Chemicals Notification and Assessmment Scheme. 1996. *Priority Existing Chemicals, Chemical No. 6. 2-butoxyethanol in cleaning product*. Australian Government Publishing Service, Canberra.

Nisse, P., V. Coquelle-Couplet, X. Forceville et M. Mathieu-Nolf. 1998. Renal failure after suicidal ingestion of window cleaner. A case report, *Vet. Hum. Toxicol.*, 40(3): 173.

Norbäck, D., G. Wieslander et C. Edling. 1995. Occupational exposure to volatile organic compounds (VOCs), and other air pollutants from the indoor application of water-based paints, *Ann. Occup. Hyg.*, 39(6): 783-794.

Norbäck, D., G. Wieslander, C. Edling et G. Johanson. 1996. House painters' exposure to glycols and glycol ethers from water based paints, *Occup. Hyg.*, 2: 111-117.

NTP (National Toxicology Program). 1989. *Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether (CAS No. 111-76-2) administered to Fischer-344 rats on either gestational days 9 through 11 or days 11 through 13*, National Institutes of Health, Research Triangle Park, Caroline du Nord, (PB89-165849).

NTP (National Toxicology Program). 1993. *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice*, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, Caroline du Nord, 122 p. + annexes (NTP Toxicity Report Series No. 26; NIH Publication 93-3349).

NTP (National Toxicology Program). 1998. *Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS No. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (inhalation studies)*. Ébauche de rapport technique, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, Caroline du Nord, (NTP TR 484).

PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques). 1998. *2-Butoxyethanol*, Organisation mondiale de la santé, Genève (Suisse) (résumé succinct international sur l'évaluation des risques chimiques n° 10).

Plehn, W. 1990. Solvent emission from paints. *Proc. 5th Int. Conf. Indoor Air Qual. Climate* 3 : 563-568.

Potts, R.O. et R.H. Guy. 1992. Predicting skin permeability. *Pharm. Res.* 9 : 663-669.

Rambourg-Schepens, M.O., M. Buffet, R. Bertault, M. Jaussaud, B. Journe, R. Fay et D. Lamiable. 1988. Severe ethylene glycol butyl ether poisoning. Kinetics and metabolic pattern. *Hum. Toxicol.*, 7: 187-189.

Rogozen, M.B., H.E. Rich, M.A. Gutman et D. Grosjean. 1987. Evaluation of potential toxic air contaminants, phase I, rapport final, State of California Air Resources Board, Sacramento (Californie), 23 décembre 1987 (contrat A4-131-32).

Rohm et Co. 1989. Rapports sur la toxicité aiguë s'exprimant par l'irritation de la peau et des yeux (rapport final), avec feuilles protectrices et lettre datée du 8 octobre 1989 (document n° 86-890001526S de l'EPA/OTS), cités dans ECETOC, 1995.

Santé Canada. 1994. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ontario).

Santé Canada. 1998a. Communication personnelle sur les éthers glycoliques dans les produits de consommation, de P. Chowhan, Bureau de la sécurité des produits, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998b. Communication personnelle sur les éthers glycoliques dans les pesticides, de V. Bergeron, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 2001. *Supporting documentation for Priority Substances Assesment Report on 2-butoxyethanol*. Division des substances existantes, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Ottawa (Ontario).

Schuler, R.L., B.D. Hardin, R.W. Niemeier, G. Booth, K. Hazelden, V. Piccirillo et K. Smith. 1984. Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term *in vivo* reproductive toxicity assay. *Environ. Health Perspect.*, 57: 141-146.

Shields, H.C., D.M. Fleischer et C.J. Weschler. 1996. Comparisons among VOCs measured in three types of U.S. commercial buildings with different occupant densities. *Indoor Air*, 6: 2-17.

SIDS (Screening Information Data Set). 1996. *2-Butoxyethanol*. Rapport d'évaluation initiale du SIDS pour la cinquième réunion d'évaluation initiale. Rapport préparé par la Worksafe Australia National Occupational Health and Safety Commission, pour l'Organisation de coopération et de développement économiques, 28 p.

Singh, P., S. Zhao et B.L. Blaylock. 1998. Topical exposure to 2-butoxyethanol alters systemic immune responses in BALB/c mice. *Toxicologist*, 42 (partie 1-S): 209 (résumé 1029).

Sivarao, D.V. et H.M. Mehendale. 1995. 2-Butoxyethanol autoprotection is due to resilience of newly formed erythrocytes to hemolysis. *Arch. Toxicol.*, 69: 526-532.

Smialowicz, R.J., W.C. Williams, M.M. Riddle, D.L. Andrews, R.W. Luebke et C.B. Copeland. 1992. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18: 621-627.

Smyth, H.F. Jr., C.P. Carpenter, C.S. Weil, U.C. Pozzani et J.A. Striegel. 1962. Range-finding toxicity data: List VI, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 23: 95-107.

SRC (Syracuse Research Corporation). 1988. *Syracuse Research Corporation calculated values*, Syracuse (N.Y.).

Stemmler, K., W. Mengon, D.J. Kinnison et J.A. Kerr. 1997. OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism, *Environ. Sci. Technol.*, 31: 1496-1504.

Système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada. 2001. Recherche dans la base de données du système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada effectuée le 20 mars 2001. Bureau de la sécurité des produits, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Truhaut, R., H. Dutertre-Catella, N. Phu-Lich et V.N. Huyen. 1979. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51: 117-127.

Tuazon, E.C., S.M. Aschmann et R. Atkinson. 1998. Products of the gas-phase reactions of the OH radical with 1-methoxy-2-propanol and 2-butoxyethanol, *Environ. Sci. Technol.*, 32: 3336-3345.

Tyl, R.W., G. Millicovsky, D.E. Dodd, I.M. Pritts, K.A. France et L.C. Fisher. 1984. Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure, *Environ. Health Perspect.*, 57: 47-68.

Tyler, T.R. 1984. Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether, *Environ. Health Perspect.*, 57: 185-191.

Udden, M.M. 1994. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility, *J. Appl. Toxicol.*, 14: 97-102.

Udden, M.M. 1996. Effects of butoxyacetic acid on human red cells, *Occup. Hyg.*, 2: 283-290.

Udden, M.M. et C.S. Patton. 1994. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans, *J. Appl. Toxicol.*, 14: 91-96.

Union Carbide. 1980. *Butyl cellosolve: 9-day repeated dermal application to rabbits*, Corporate Applied Toxicology, Union Carbide Corporation, South Charleston (Virginie-Occidentale) [rapport de projet 43-76 du Centre de recherches Bushy Run] (cité dans Tyler, 1984).

Union Carbide. 1989. *Butyl cellosolve* in vitro *mutagenesis studies*. Batterie de trois essais avec pièces jointes, feuilles d'accompagnement et lettre datée du 6 juin 1989, société Union Carbide (doc. 86-890000946 de l'EPA/OTS) [cité dans ECETOC, 1995].

U.S. Department of Health and Human Services. 1990. *Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate. Criteria for a recommended standard*, Cincinnati (Ohio), septembre 1990.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1979. *Ice fog suppression using thin chemical films*, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield (Virginie), janvier 1979, (rapport PB-294 275 du NTIS).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1984. Cité dans SIDS, 1996 (sans autres renseignements disponibles).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1992. *Dermal exposure assessment : Principles and applications. Interim report.* Exposure Assessment Group, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, D.C. Janvier 1992 (EPA/600/8-91/011B).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1997. *Exposure factors handbook. Vol. III. Activity factors*, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington (D.C.), août 1997 (EPA/600/P-95/002Fc).

Van Leeuwen, C.J., P.T.J. Van Der Zandt, T. Aldenberg, H.J.M. Verhaar et J.L.M. Hermens. 1992. Application of QSARs, extrapolation and equilibrium partitioning in aquatic effects assessment. I. Narcotic industrial pollutants, *Environ. Toxicol. Chem.*, 11: 267-282.

Versar Inc. 1986. *Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer product*, vol. 1. Préparé par contrat pour l'Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (contrat n° 68-02-3968 de l'EPA, en date de septembre 1986).

Villalobos-Pietrini, R., S. Gómez-Arroyo, M. Altamirano-Lozano, P. Orozco et P. Ríos. 1989. Cytogenetic effects of some cellosolves, *Rev. Int. Contam. Ambient.*, 5: 41-48.

Vincent, R., A. Cicolella, I. Subra, B. Rieger, P. Poirot et F. Pierre. 1993. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents, *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 8(6): 580-586.

Welsch, F. et D. Stedman. 1984. Inhibition of metabolic cooperation between Chinese hamster V79 cells by structurally diverse teratogens, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 4: 285-301.

Wier, P.J., S.C. Lewis et K.A. Traul. 1987. A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 7: 55-64.

Yasuhara, A., H. Shiraishi, M. Tsuji et T. Okuno. 1981. Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry, *Environ. Sci. Technol.*, 15: 570-573.

Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor et K. Mortelmans. 1992. *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, 19 (Suppl. 21): 2-141.

Zhu J., X.-L. Cao et R. Beauchamp. 2001. Determination of 2-butoxyethanol emissions from selected consumer products and its application in assessment of inhalation exposure associated with cleaning tasks. *Environ. Int.* 26 : 589-597.

Zissu, D. 1995. Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers, *Contact Dermatitis*, 32: 74-77.

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES

Évaluation environnementale

On a relevé les données utiles à l'évaluation du caractère toxique ou non du 2-butoxyéthanol dans l'environnement, au sens de la LCPE de 1999, dans les rapports de synthèse et les textes de référence publiés ainsi que par les recherches en ligne effectuées entre janvier et mai 1996, dans les bases de données suivantes : ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990-1996), CAB (Bureaux agricoles du Commonwealth; 1990-1996), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964-1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1993, 1994, 1995, jusqu'au 15 janvier 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System [Système automatisé intégré des bibliothèques de l'environnement, Bibliothèque d'Environnement Canada]; janvier 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; novembre 1995 à juin 1996), Environmental Abstracts (1975 à février 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara; 1990-1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990-1996), HSDB (Banque de données sur les substances dangereuses, U.S. National Library of Medicine; 1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), NTIS (National Technical Information Service, département du Commerce des États-Unis; 1990-1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, U.S. Environmental Protection Agency; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973 à septembre 1995) et Water Resources Abstracts (U.S. Geological Survey, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990-1996). On a utilisé Reveal Alert pour conserver un registre permanent des publications scientifiques courantes relatives aux éventuels effets du 2-butoxyéthanol sur l'environnement. Les données obtenues après le 30 septembre 1999 n'ont pas été prises en considération dans la présente évaluation sauf lorsqu'il s'agissait de données critiques obtenues pendant les soixante jours de la période d'examen public du rapport (du 19 août au 18 octobre, 2000).

En outre, on a envoyé un questionnaire à l'industrie canadienne, en application de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b, c). Les entreprises visées dont les activités mettaient en jeu plus de 1 000 kg de 2-butoxyéthanol ont été tenues de fournir des renseignements sur les utilisations, les rejets, les concentrations dans l'environnement, les effets ou d'autres données qui leur étaient disponibles sur le 2-butoxyéthanol.

Évaluation pour la santé

Outre les études englobées dans l'examen préparé par BIBRA Toxicology International et les études pertinentes comprises dans les rapports publiés par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC, 1998) et l'Agency

for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 1998), on a relevé des données récentes grâce à des recherches dans les bases de données suivantes, à compter d'août 1996, en employant le nom chimique ou le n° CAS du 2-butoxyéthanol et de l'acétate de 2-butoxyéthyle : Canadian Research Index, DIALOG (Cancerlit, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, CAB Abstracts, Food Science and Technology Abstracts, Pollution Abstracts and NTIS), Medline, Toxline Plus et TOXNET (CCRIS [Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute], GENE-TOX [Genetic Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency] et EMIC [Environmental Mutagen Information Center database, Oak Ridge National Laboratory]). On a pris en considération les données acquises en octobre 1999 pour leur inclusion dans le présent rapport.

Outre ces bases de données, on a aussi contacté des fonctionnaires du Bureau de la sécurité des produits et de la Direction des médicaments de Santé Canada ainsi que de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire pour obtenir des renseignements pertinents pour la présente évaluation.